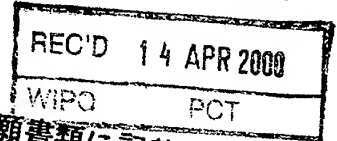


09/913538 JP00/01022

4
日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

23.02.00



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 3月 3日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第056052号

出願人
Applicant(s):

大日本製薬株式会社

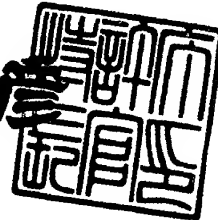
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月31日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3021298

【書類名】 特許願
【整理番号】 H11-04
【提出日】 平成11年 3月 3日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D239/00
C07D241/00
A61K 31/33

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台東町3丁目1番21号

【氏名】 佐藤 文憲

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区東三国3丁目11番24-602号

【氏名】 井上 泰尚

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府川西市出在家町18番12-206号

【氏名】 面谷 智喜

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府寝屋川市成田東が丘3丁目17番

【氏名】 白武 亮太郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区長峰台2丁目6番8号

【氏名】 本多 清二

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡京市馬場井料田3番地14号

【氏名】 小宮 雅信

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市半町4丁目12番地11-503号

【氏名】 武村 忠

【特許出願人】

【識別番号】 000002912

【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099221

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉岡 拓之

【電話番号】 06-6337-5931

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058883

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709795

【プルーフの要否】 要

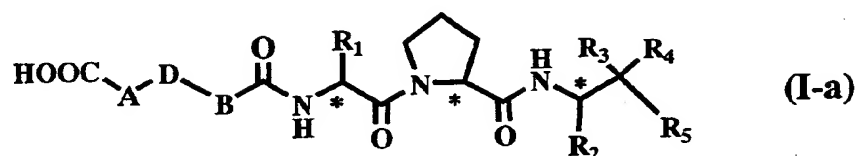
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素環式化合物およびその中間体ならびにエラストーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

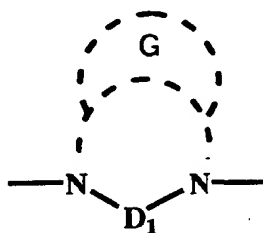
【請求項 1】 一般式 (I-a) で表される複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩；

【化 1】



〔式中、*印は、これが付された炭素原子が不斉原子であることを意味し、
A および B は同一または異なって、直鎖状の低級アルキレン基であって、
(1) 当該直鎖状低級アルキレン基はオキシ基が置換されていてもよく、
(2) 当該直鎖状低級アルキレン基は、ヘテロ原子を 1 個または 2 個含んでいてもよい飽和または不飽和の 5 ないし 6 員の 2 価単環基で中断されていてもよく、
(3) 当該直鎖状低級アルキレン基は、低級アルキル基が置換されていてもよく、
当該低級アルキル基はヘテロ原子を 1 個または 2 個含んでいてもよい飽和または不飽和の 5 または 6 員の 1 価単環基が更に置換していることもある。
D は次式で表される一環性または二環性の異項環基であり、

【化 2】



(ここにおいて、G は、この環が存在または不存在であることを意味し、
D₁ はメチレン基またはエチレン基であり、これらの基はオキシが置換されていてもよく、

点線部分は、

(1)窒素原子、酸素原子および／またはイオウ原子で中断されていてもよい炭素鎖からなる環構成要素であって、

(2)当該炭素鎖において炭素原子と炭素原子との間および炭素原子と窒素原子との間は単結合で結合されており、所望により二重結合で結合されていてもよく、

(3)当該炭素鎖において炭素原子と炭素原子との間が単結合で結合されている炭素原子にはオキソが置換されていてもよく、

(4)当該炭素鎖上には置換基 T_1 が置換されていてもよく、ここで T_1 は

(i)低級アルキル基、

(ii)アミノ基、

(iii)低級アルキルアミノ基、

(iv)カルボキシル基、および

(v)ヘテロ原子を1個または2個含んでいてもよい5または6員の飽和または不飽和の1価単環基、

から選ばれる同一または異なる1～3個の基であって、これらの基は以下の(a)～(e)から選択される同一または異なる1～3個の基が更に置換されていてもよい：

(a)低級アルキル基、

(b)アミノ基、

(c)低級アルキルアミノ基、

(d)カルボキシル基、および

(e)ヘテロ原子を1個または2個含んでいてもよい5または6員の飽和または不飽和の1価単環基、

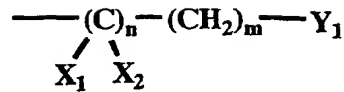
ただし、(a)～(e)は(i)～(v)と異なるものが選択される。)

R_1 および R_2 は同一または異なって、低級アルキル基であり、

R_3 および R_4 は、それぞれ異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキソ基を形成し、

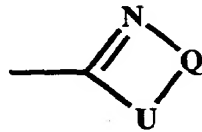
R_5 は一般式

【化3】



で表される基であり、ここにおいて、 X_1 および X_2 はハロゲン原子であり、 Y_1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基またはアラルキルカルボニル基であるか、または次式

【化4】



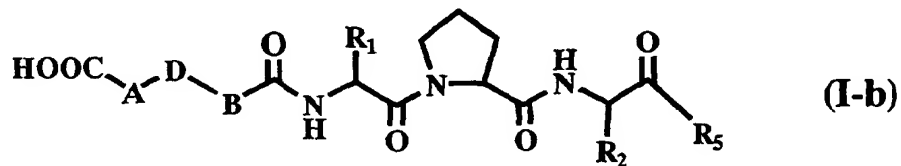
で表される基であり、ここにおいてUは酸素原子またはイオウ原子であり、Qはビニレン基または T_2 が置換されていてもよいオルトフェニレン基であり、ここで T_2 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基および低級アルキルが置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～3個の基であり、

n は0, 1または2であり、

m は0～5の整数である。]

【請求項2】 化合物が下記一般式 (I-b)

【化5】

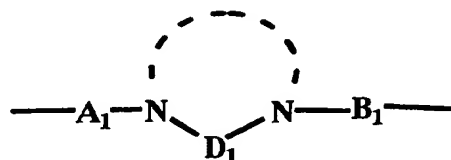


[式中、A、B、D、 R_1 、 R_2 および R_5 は請求項1に記載のものと同一ものである]

で表される請求項1記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

【請求項 3】 $-A-D-B-$ が次の一般式で表される基である請求項 1 または 2 記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

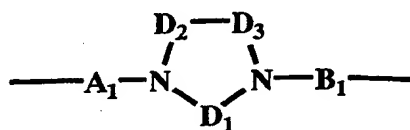
【化 6】



[式中、 A_1 および B_1 は同一または異なって、オキシ基が置換されていてもよい直鎖状低級アルキレン基であり、点線部分および D_1 は請求項 1 に記載のものと同一ものである。]

【請求項 4】 $-A-D-B-$ で表される基が次の一般式で表される基である請求項 1、2 または 3 記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

【化 7】

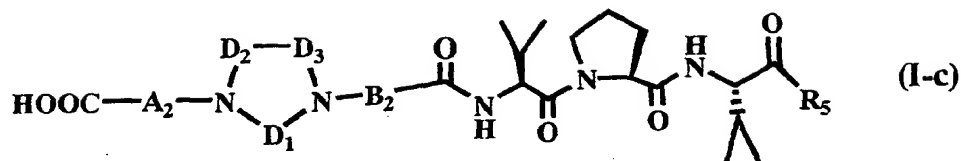


[式中、 D_2 および D_3 は同一または異なって低級アルキル基が置換されていてもよいビニレン基であるか、オキシまたは低級アルキルが置換されていてもよいメチレン基であり、

D_1 は請求項 1 に記載のものと同一のものであり、 A_1 および B_1 は請求項 3 に記載のものと同一のものである。]

【請求項 5】 化合物が次の一般式 (I-c)

【化 8】



[式中、 A_2 はメチレン基または $-\text{CH}_2\text{CO}-$ で表される基であり、
 B_2 はメチレン基または $-\text{COCH}_2-$ で表される基であり、
 D_1 および R_5 は請求項 1 に記載のものと同一のものであり、 D_2 および D_3 は請求項 4 に記載のものと同一のものである。]

で表される請求項 4 記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

【請求項 6】 化合物が次の群から選ばれるいずれかである請求項 5 記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

(化合物 1)

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド、

(化合物 2)

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

(化合物 3)

S-[2-(4-カルボキシメチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

(化合物 4)

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-[3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2, 3-ジオキソプロピル]-L-プロリンアミド、

(化合物 5)

S-[2-(4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-ピペラジニル) アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

(化合物6)

S-[2-(4-カルボキシメチル-1-ピペラジニル) アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

(化合物7)

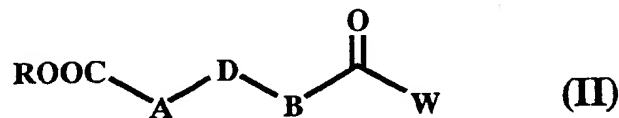
S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド、

(化合物8)

S-[[4-(2-カルボキシアセチル)-1-ピペラジニル]マロニル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド

【請求項7】 下記一般式(II)で表される複素環式化合物またはこれらの塩。

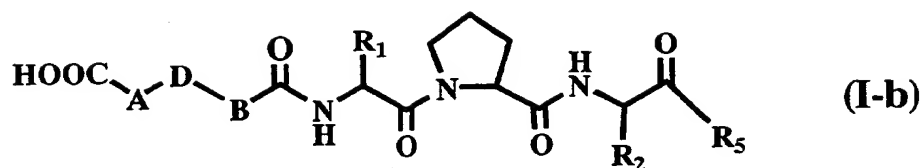
【化9】



[式中、A、BおよびDは請求項1に記載したものと同一のものであり、Rはカルボキシ保護基であり、Wはアミノ基と結合しうる基である。]

【請求項8】 下記一般式(I-b)

【化 1 0】



[式中、A、B、D、R₁、R₂およびR₅は請求項1に記載のものと同一ものである]

で表される化合物、そのエステルまたはこれらの薬学的に許容される塩を有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬、特にヒト好中球エラスターゼ阻害作用を有する新規複素環式化合物、その中間体およびヒト好中球エラスターゼ阻害剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ヒト好中球エラスターゼ（以下単にエラスターゼということもある）は、感染や炎症性疾患時に出現する好中球の顆粒から大量に放出されるセリンプロテアーゼの一種である。エラスターゼは、肺、軟骨、血管壁、皮膚などの生体内結合組織の間質を構成する蛋白質エラスチン、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどを分解する酵素である。また、その他の蛋白質や細胞にも作用することが明らかにされてきている。

【0003】

生体内でエラスターゼは、内因性インヒビター蛋白質である α_1 -プロテアーゼインヒビター、 α_2 -マクログロブリン、分泌性白血球プロテアーゼインヒビターなどによってその作用が制御されつつ生体の恒常性を維持している。しかしながら、炎症部位でのエラスターゼの過剰放出やインヒビターレベルの低下によりエラスターゼと内因性インヒビターのバランスが損なわれるとエラスターゼ作用の

制御が崩れ、組織が障害される。

【0004】

エラスターゼの病態への関与が示唆されている疾患としては、例えば、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、特発性肺繊維症（IIP）、嚢胞性肺繊維症、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、肺炎、腎炎、肝不全、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節症、乾せん、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、早期破水、水泡症、ショック、敗血症、全身性エリテマトーデス（SLE）、クローン病、播種性血管内凝固症（DIC）、虚血-再灌流時の組織障害、角膜瘢痕組織の形成、脊髄炎などが知られている。

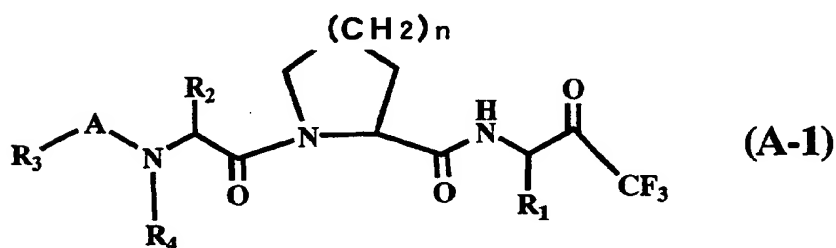
従って、エラスターゼ阻害剤はこれらの疾患の治療剤、あるいは予防剤として有用であると期待されている。かかる期待のもとに種々のエラスターゼ阻害剤が報告されている。

【0005】

例えば、欧州特許公開公報第189305号明細書の特許請求の範囲の第1項には、次の一般式（A-1）（同公報における式I b）で表される化合物がエラスターゼ阻害剤として有用であると報告されている。

【0006】

【化11】



【0007】

〔式中、 R_1 は炭素原子1～5個を含む低級アルキルであり、 R_2 は、（I）炭素原子1～10個を含む低級アルキル．．．．．であり、．．．．． R_4 は水素原子、．．．．．であり（同公報第259頁参照）、Aは-CO-、．．．．．から選択される基であり（同公報第259頁参照）、nは1、

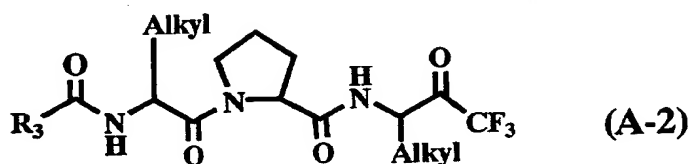
..... である（同公報第259頁参照）。]

【0008】

上記の R_1 、 R_2 、 R_4 、Aおよびnの定義を前記(A-1)式に代入すれば、この式は、次のとおり書き換えることができる。

【0009】

【化12】



【0010】

ところで R_3 は同公報の第245～259頁にわたって定義されており、その定義は極めて難解である。しかし、この R_3 の定義からして、後述の本発明化合物は同公報には記載されていない。後述する本発明化合物と比較的関連する R_3 の定義としては以下が挙げられている。

【0011】

[R_3 は次の群から選択した基である：

.....
.....

(III) 炭素原子1～12個を有し、場合により窒素および酸素よりなる群から独立に選択したヘテロ原子1～4個を含んでいてもよく、炭素または窒素の少なくとも1個は次の群より独立に選択した1～3個により置換されたアルキル基：

炭素に対して

(a) ヒドロキシ.....

(b) アミノ.....

.....

【0012】

(ff) 炭素原子1～5個および独立に窒素と酸素より選択したヘテロ原子1～4個よりなる少なくとも4個の原子を含む脂肪族ヘテロ環式基（例えば、モルホリ

ンやピペラジン)であり、ここで当該脂肪族ヘテロ環式基は、1個または2個の二重結合を含んでいてもよく、当該脂肪族ヘテロ環式基はその任意の窒素原子において1～6個の炭素原子を含むアルキル基、1～6個の炭素原子を含むアルカノイル基、アリールが6, 10または12個の炭素原子を含むアリールオキシカルボニル基、アラルキルが7～13個の炭素原子を含むアラルキルオキシカルボニル基またはアルキルが1～6個の炭素原子を含むアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい；(同公報第252頁参照)

【0013】

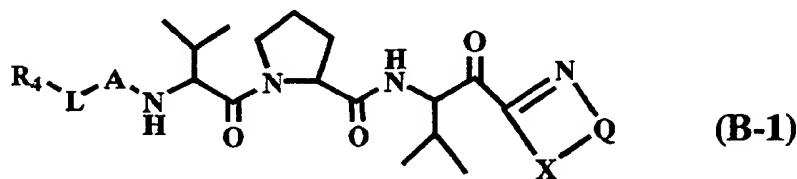
(ff-1) オキシ結合が、炭素原子1～5個および独立に窒素と酸素の群より選択したヘテロ原子1～4個を含み、少なくとも5個の原子の脂肪族ヘテロ環式基の炭素原子に直接結合している脂肪族ヘテロ環式オキシ基(例えば、モルホリンやピペラジン)であり、ここで当該脂肪族ヘテロ環式基は、1個または2個の二重結合を含んでいてもよく、当該脂肪族ヘテロ環式基はその任意の窒素において1～6個の炭素原子を含むアルキル基、1～6個の炭素原子を含むアルカノイル基、アリールが6, 10または12個の炭素原子を含むアリールオキシカルボニル基、アラルキルが7～13個の炭素原子を含むアラルキルオキシカルボニル基またはアルキルが1～6個の炭素原子を含むアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい；(同公報第252～253頁参照)

【0014】

また、欧州特許公開公報第291234号公報の請求項1には次の一般式(B-1)で表される化合物がエラスターゼ阻害剤として有用であると報告されている。

【0015】

【化13】



【0016】

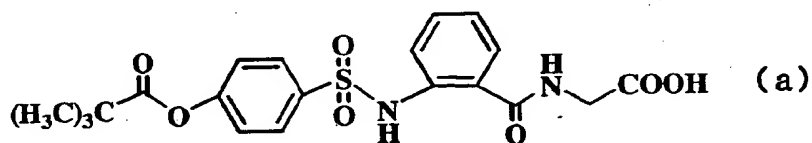
[式中、Qはハロゲン．．．．．からなる群から独立して選択された1個または2個の置換分を有していてもよいオルトフェニレン基．．．．．であり、Xは酸素原子およびイオウ原子からなる群から選択されてものであり、Aは-CO-，．．．．．からなる群から選択されてものであり、Lはフェニレン、(1～6C) アルカンジイル．．．．．からなる群から選択されてものであり、R₄はアシルスルホンアミド．．．．．からなる群から選択されてものである。]

【0017】

更に米国特許第5, 017, 610号公報の実施例2(63)には次の化合物(a)が記載されている。この化合物(a)の化学構造は後述する本発明化合物とは全く異なるものである。しかしこの化合物(a)は、エラスターゼ阻害剤としての開発が最も進んでいる点において注目される。

【0018】

【化14】



【0019】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、強いエラスターゼ阻害作用を有する新規な複素環式化合物およびその中間体を提供することにある。

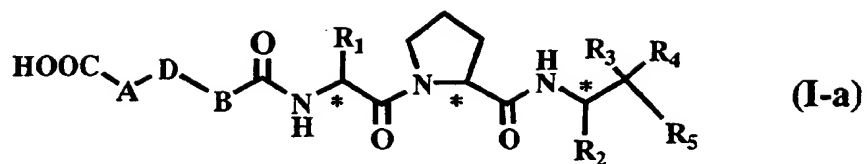
【0020】

【課題を解決するための手段】

本発明は、次の一般式(I-a)で表される新規複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩に関するものである。

【0021】

【化 15】

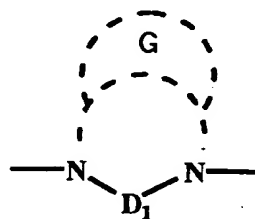


【0022】

〔式中、*印は、これが付された炭素原子が不斉原子であることを意味し、
AおよびBは同一または異なって、直鎖状の低級アルキレン基であって、
(1)当該直鎖状低級アルキレン基はオキシ基が置換されていてもよく、
(2)当該直鎖状低級アルキレン基は、ヘテロ原子を1個または2個含んでいてもよい飽和または不飽和の5ないし6員の2価単環基で中断されていてもよく、
(3)当該直鎖状低級アルキレン基は、低級アルキル基が置換されていてもよく、
当該低級アルキル基はヘテロ原子を1個または2個含んでいてもよい飽和または不飽和の5または6員の1価単環基が更に置換していることもある。
Dは次式で表される一環性または二環性の異項環基であり、

【0023】

【化 16】



【0024】

(ここにおいて、Gは、この環が存在または不存在であることを意味し、
D₁はメチレン基またはエチレン基であり、これらの基はオキシが置換されていてもよく、
点線部分は、
(1)窒素原子、酸素原子および／またはイオウ原子で中断されていてもよい炭素鎖からなる環構成要素であって、

(2)当該炭素鎖において炭素原子と炭素原子との間および炭素原子と窒素原子との間は単結合で結合されており、所望により二重結合で結合されていてもよく、

(3)当該炭素鎖において炭素原子と炭素原子との間が単結合で結合されている炭素原子にはオキソが置換されていてもよく、

(4)当該炭素鎖上には置換基 T_1 が置換されていてもよく、ここで T_1 は

(i)低級アルキル基、

(ii)アミノ基、

(iii)低級アルキルアミノ基、

(iv)カルボキシル基、および

(v)ヘテロ原子を 1 個または 2 個含んでいてもよい 5 または 6 員の飽和または不飽和の 1 価単環基、

から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基であって、これらの基は以下の (a)～(e) から選択される同一または異なる 1～3 個の基が更に置換されていてもよい：

(a)低級アルキル基、

(b)アミノ基、

(c)低級アルキルアミノ基、

(d)カルボキシル基、および

(e)ヘテロ原子を 1 個または 2 個含んでいてもよい 5 または 6 員の飽和または不飽和の 1 価単環基、

ただし、(a)～(e)は(i)～(v)と異なるものが選択される。)

【0025】

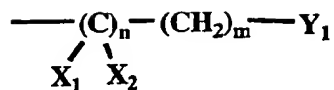
R_1 および R_2 は同一または異なって、低級アルキル基であり、

R_3 および R_4 は、それぞれ異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキソ基を形成し、

R_5 は一般式

【0026】

【化 17】

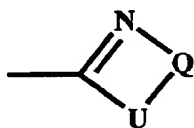


【0027】

で表される基であり、ここにおいて、 X_1 および X_2 はハロゲン原子であり、 Y_1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基またはアラルキルカルボニル基であるか、または次式

【0028】

【化 18】



【0029】

で表される基であり、ここにおいて U は酸素原子またはイオウ原子であり、 Q はビニレン基または T_2 が置換されていてもよいオルトフェニレン基であり、ここで T_2 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基および低級アルキルが置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～3個の基であり、 n は0、1または2であり、 m は0～5の整数である。]

【0030】

以下、本発明化合物（I-a）について、さらに説明する。

前記一般式（I-a）で表される本発明化合物の内、 R_3 および R_4 が一緒になってオキシ基を形成した化合物は、優れたエステラーゼ阻害作用を有している。このような本発明化合物（I-a）の優れたエステラーゼ阻害作用の発現には、一般式（I-a）における HOOC-A-D-B- で表される部分構造が大きく寄与している。また、この部分において、前記の公知化合物とも明確に区別され

る。

【0031】

従って、本発明化合物（I-a）の化学構造上の第一の特徴は、前記特定部分構造を有している点にある。本発明化合物（I-a）の化学構造上の第二の特徴は、前記特定部分構造部と残余の構造との組み合わせにある。

【0032】

なお、前記一般式（I-a）で表される化合物の内、 R_3 および R_4 がそれぞれ異なって水素原子または水酸基である化合物は、エラスターゼ阻害剤たる前記化合物の直接の製造中間体として有用である。

【0033】

次に各置換基の定義について説明する。

「低級」なる用語は、特に断らない限りにおいて、この語が付された基が1～7個の、好ましくは1～4個の炭素原子を含むことを意味する。従って、「低級アルキル基」は、直鎖状または分枝状の炭素数1～7のアルキル基を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどが挙げられる。「低級アルキレン基」は前記の低級アルキルから水素原子一個を除いた基を意味する。「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が上記の意味を有する低級アルキルオキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシなどが挙げられる。

【0034】

また、「低級アルキルアミノ」なる用語はモノ低級アルキルアミノのみならずジ低級アルキルアミノも包含する概念である。

【0035】

AおよびBに対して定義された「オキソが置換されていてもよい直鎖状低級アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンの如き低級アルキレン基および $-CH_2CO-$ で表される基や $-COCH_2CO-$ で表されるマロニル基の如きオキソ置換低級アルキル基が挙げられ、メチレンが好適である。

【0036】

また、A、B、または点線部分に対して定義されている「ヘテロ原子を1個ま

たは2個含んでいてもよい5ないし6員の飽和または不飽和の1価または2価単環基」は、例えば、ベンゼン、ピリジン、フラン、モルホリン、ピペラジン、インドール、チアゾール等の単環化合物から1または2個の水素原子が脱離した形の基である。

【0037】

前記一般式(1-a)におけるDは、前述のとおり定義されているが、さらに説明する。

Dは〈化16〉で表される一環性または二環性の異項環基である。すなわち、〈化16〉における記号Gで示される環が存在しているときに二環性の異項環基となり、存在していないときは一環性の異項環基となる。Dは二環性の異項環基であってもよいが、一環性の異項環基である方がより好適である。

【0038】

〈化16〉における点線部分は、以下の説明により一層明確にされる。

(1)当該点線部分は、窒素原子、酸素原子および／またはイオウ原子で中断されていてもよい炭素鎖からなる環構成要素である。すなわち、窒素原子、酸素原子および／またはイオウ原子は、異項環基の環構成要素の一つとなり得る。この炭素鎖は、これらの構成原子が直線状につながった2価の基である。

【0039】

当該炭素鎖における炭素原子の数は、異項環基Dが一環性であるときは2～5個であり、二環性であるときは4～10である。また、当該炭素鎖を中断している窒素原子、酸素原子またはイオウ原子の数は、異項環基Dが一環性の環であるときは3個以下であり、二環性の環であるときは5個以下である。環全体の大きさは特に制限されないとしても、第一の環が、通常、4～9員、好ましくは5または6員環であり、第二の環が、通常、5～6員である。

【0040】

(2)当該炭素鎖において、炭素原子と炭素原子との間、および炭素原子と窒素原子との間は、通常、単結合で結合されているが、二重結合で結合されていてもよい。すなわち、環全体としては、飽和異項環基であってもよいし、不飽和異項環基であってもよい。

【0041】

(3)当該炭素鎖において、炭素原子-炭素原子間の結合が単結合であるとき、すなわち、アルキレンであるときは、その上にオキシ基が置換されていることもある。このオキシ基の数は特に限定されないが、通常は1～2個である。

【0042】

(4)当該炭素鎖上には、先に定義した基 T_1 が1～3個置換されていることもある。この置換基 T_1 は、先に定義されている(i)～(v)から選択される基である。そして、(i)～(v)から選択される基には、先に定義されている(a)～(e)から選択される1～3個の基が更に置換されていることもある。但し、(i)～(v)と(a)～(e)とは重複して選択されることはない。

【0043】

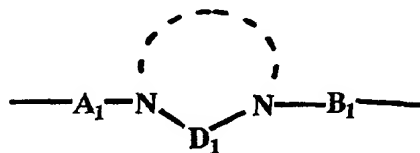
従って、かかる置換基 T_1 の具体例としては、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルエステル残基、フェニルエステル残基、アミノフェニル、低級アルキルフェニル基または先に説明した(e)項における1価単環基が置換された低級アルキル基などが挙げられる。

【0044】

—A—D—B—で表される基の好ましい例としては次式で表される基が挙げられる。

【0045】

【化19】



【0046】

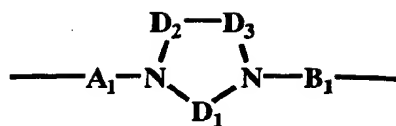
[式中、 A_1 および B_1 は同一または異なって、オキシ基が置換されていてもよい直鎖状低級アルキレン基であり、点線部分および D_1 は前掲と同じものである。]

【0047】

更に具体的には $-A-D-B-$ で表される基の好ましい例としては次式で表される基が挙げられる。

【0048】

【化20】



【0049】

〔式中、 D_2 および D_3 は同一または異なって、低級アルキル基が置換されていてもよいビニレン基であるか、オキソまたは低級アルキルが置換されていてもよいメチレン基であり、

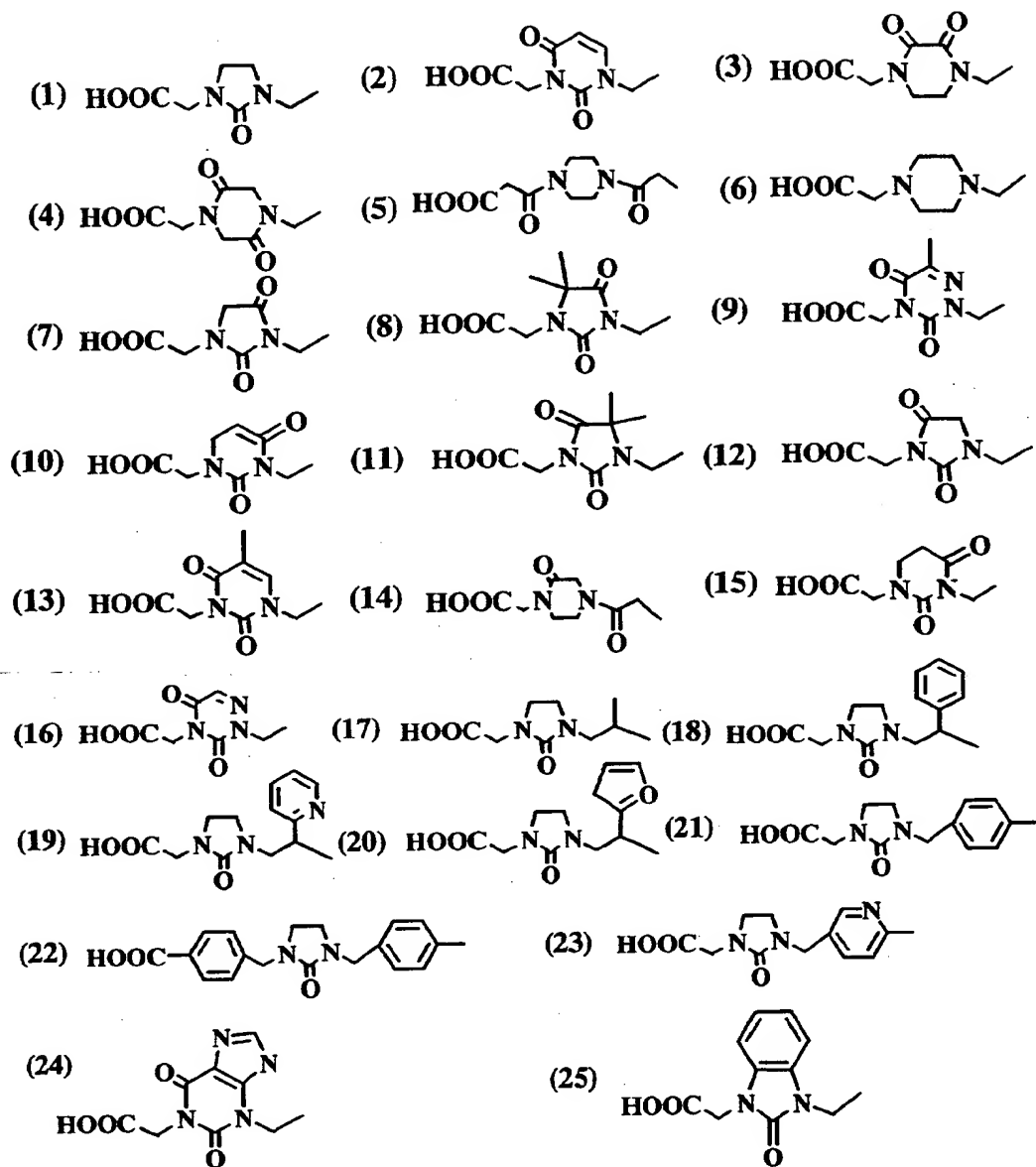
D_1 、 A_1 および B_1 は前掲と同じものである。〕

【0050】

次に、 $HOOC-A-D-B-$ で表される基の具体例を挙げる。これらの内でも(1)～(7)、特に(1)または(2)が好適である。

【0051】

【化 2 1】



【0052】

R₁およびR₂に対して定義された「低級アルキル基」の例としては、イソプロピルが最適であり、このほかメチル、エチル、プロピル、ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、2-メチルブチルなどが挙げられる。なお、R₁およびR₂が結合している炭素原子は不斉炭素である。

【0053】

R₅は〈化 1 7〉で表される基であり、例えば、トリフルオロメチルやペンタ

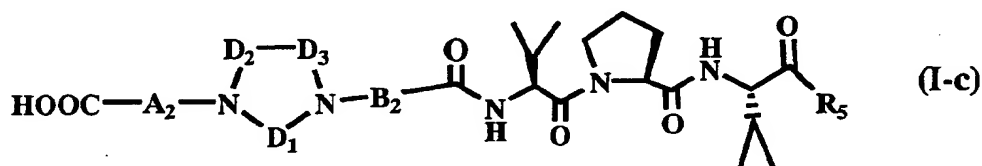
フルオロエチルの如きハロゲン低級アルキル基や低級アルカノイルカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、置換されていてもよいベンズオキサゾリル基などが挙げられ、トリフルオロメチル基やベンズオキサゾリル基またはベンジルアミノカルボニル基が好適である。

【0054】

エラスターゼ阻害作用の強さの程度および水性溶媒に対する溶解性の観点からすれば、エラスターゼ阻害剤としてより好ましい本発明化合物は次の一般式 (I-c) に包含される化合物およびその薬学的に許容される塩である。

【0055】

【化22】



【0056】

[式中、A₂はメチレン基または-CH₂CO-で表される基であり、
B₂はメチレン基または-COCH₂-で表される基であり、
D₁、D₂、D₃およびR₅は前掲と同じものである。]

【0057】

前記一般式 (I-c) に含まれる化合物の内でも好適なのは、次に挙げる化合物またはその薬学的に許容される塩である。なかんずく、化合物1や化合物2およびこれらの薬学的に許容される塩が特に好ましい。

【0058】

化合物1：S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド、

【0059】

化合物2：S-[2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミ

ジニル) アセチル] - L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル) - 1-イソプロピル-2-オキソエチル] - L-プロリンアミド、

【0060】

化合物3: S-[2-(4-カルボキシメチル-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル) アセチル] - L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル) - 1-イソプロピル-2-オキソエチル] - L-プロリンアミド、

【0061】

化合物4: S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル] - L-バリル-N-(3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2, 3-ジオキソプロピル) - L-プロリンアミド、

【0062】

化合物5: S-[2-(4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-ピペラジニル) アセチル] - L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル) - 1-イソプロピル-2-オキソエチル] - L-プロリンアミド、

【0063】

化合物6: S-[2-(4-カルボキシメチル-1-ピペラジニル) アセチル] - L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル) - 1-イソプロピル-2-オキソエチル] - L-プロリンアミド、

【0064】

化合物7: S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル] - L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル) - L-プロリンアミド、

【0065】

化合物8: S-[[4-(2-カルボキシアセチル) - 1-ピペラジニル] マロニル] - L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル) - 1-イソプロピル-2-オキソエチル] - L-プロリンアミド

【0066】

このほか本発明化合物(I-a)に包含される化合物としては、後述する試験例や製造実施例において具体的に記載されているものが挙げられるが、更には以

下の化合物、そのエステルおよびこれらの塩が例示される。

【0067】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3-ブチル-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0068】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3-ベンジル-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0069】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3-プロボキシ-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0070】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3-ベンジロキシ-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0071】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3,3-ジフルオロ-4-ブチル-1-イソプロピル-2,4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0072】

S-[2-(4-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3,3-ジフルオロ-4-ベンジル-1-イソプロピル-2,4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0073】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3,3-ジフルオロ-4-プロボキシ-1-イソプロピル-2,4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0074】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3-ジフルオロ-4-ベンジルオキシ-1-イソプロピル-2, 4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0075】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3-ジフルオロ-4-プロピルアミノ-1-イソプロピル-2, 4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0076】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3-ジフルオロ-4-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2, 4-ジオキソブチル)-L-プロリンアミド

【0077】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(1-イソプロピル-2-オキソエチル)-L-プロリンアミド

【0078】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0079】

S-[2-(3, 4-ジカルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0080】

S-[2-(3-ベンジル-4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-ペラジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0081】

S-[2-(5-アミノ-3-カルボキシメチル-2, 4, 6-トリオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0082】

S-[2-(3-カルボキシメチル-6-(N, N-ジエチルアミノ)-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0083】

S-[2-(5-アセチルアミノ-3-カルボキシメチル-2, 4, 6-トリオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0084】

S-[2-(3-カルボキシメチル-4-フェニルアミノ-2, 6-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0085】

S-[2-(5-アミノメチル-3-カルボキシメチル-2, 6-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0086】

S-[2-(3-カルボキシメチル-5-(N, N-ジメチルアミノメチル)-2, 6-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0087】

S-[2-(3-カルボキシメチル-5-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)-2, 6-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【 0 0 8 8 】

S - [2 - (3 - カルボキシメチル - 5 - フェニルアミノメチル - 2, 6 - ジオキソ - 1 - ピリミジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 8 9 】

S - [2 - (4 - カルボキシ - 3 - カルボキシメチル - 2, 6 - ジオキソ - 1 - ピリミジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 0 】

S - [2 - (3 - カルボキシメチル - 4 - メチルカルボキシ - 2, 6 - ジオキソ - 1 - ピリミジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 1 】

S - [2 - (3 - カルボキシメチル - 4 - (4 - メチルフェニル) - 4 - フェニル - 1 - イミダゾリジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 2 】

S - [2 - (3 - カルボキシメチル - 5 - モルホリノ - 2, 6 - ジオキソ - 1 - ピリミジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 3 】

S - [2 - (4 - カルボキシメチル - 2 - フェニル - 3, 9 - ジオキソ - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 4 】

S - [2 - (3 - カルボキシメチル - 4 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 1 - イミダゾリジニル) アセチル] - L - バリル - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - オキソプロピル) - L - プロリンアミド

【 0 0 9 5 】

S-[4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)イソバレリル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0096】

S-[4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-3-フェニルブチリル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0097】

S-[4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-3-(2-ピリジル)ブチリル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0098】

S-[4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-3-(2-フリル)ブチリル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0099】

S-[2-[4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル-メチル)フェニル]アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0100】

S-[2-[4-[2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-1-ピペラジニル]アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0101】

S-[5-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル-メチル)ピコリノイル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0102】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-プリル)アセチル]
-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキ
ソプロピル)-L-プロリンアミド

【0103】

S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-ベンズイミダゾリジニル)
アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル
-2-オキソプロピル)-L-プロリンアミド

【0104】

本発明化合物(I-a)のエステルとしてはいずれでもよいが、メチルエステ
ル、エチルエステル、プロピルエステル、tert-ブチルエステルの如き低級アル
キルエステル；メトキシメチルエステルの如き低級アルコキシ低級アルキルエス
テル；ベンジルオキシメチルエステルの如き低級アラルコキシ低級アルキルエス
テル；ベンジルエステル、ピリジルメチルエステル、2-モルホリノメチルエス
テル、3-フリルメチルエステルの如きヘテロ原子を1個または2個含んでいて
もよい飽和または不飽和の5または6員の1価単環基が置換されている低級アル
キルエステル；ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、低級ア
ルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルが置換されていてもよいフェニルエス
テルなどが挙げられる。

【0105】

本発明化合物(I-a)の塩としては、特に限定されることはないが、薬学的
に許容される塩が好ましく、例えば、トリメチルアミンやトリエチルアミン、N
-メチルモルホリンなどの有機塩基との塩；ナトリウムやカリウムなどの無機金
属との塩がその例として挙げられる。また、本発明の化合物(I-a)の内のい
くつかは酸付加塩を形成する。このような酸付加塩としては、酒石酸や酢酸、乳
酸、コハク酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、マロン酸、グルコン酸、アスパ
ラギン酸の如きアミノ酸、などの有機酸との塩；塩酸、リン酸などの無機酸との
塩が挙げられる。

【0106】

本発明化合物(I-a)は、ときとして水和物や溶媒和物として存在すること

もある。また、本発明化合物（I-a）は光学活性体や立体異性体またはこれらの混合物として存在しており、これらの総てが本発明に包含される。

【0107】

【試験例】

本発明は、水溶性の本発明化合物を有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤に関するものである。そこで次に試験例を挙げて本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する阻害作用などについて説明する。

【0108】

試験例 1 — ヒト好中球エラスターゼ阻害活性 — :

本試験は *in vitro* における本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する阻害活性を試験したものである。

【0109】

1. 9M塩化ナトリウム、0.38%ポリエチレングリコール6000および0.0019% Brij-35を含むHEPES（133mM、pH7.5）緩衝液に1.9m単位/mlヒト好中球エラスターゼ（Sigma社）を溶解した液を調製した。この溶液の210 μ lと40 μ lの本発明化合物の溶液（ 10^{-8} ～ 10^{-5} M）を混合し、37℃で6分間プレーインキュベートした。これに4mMのサクシニル-アラニル-プロリル-アラニル-4-メチルクマリル-7-アミド（基質溶液、ペプチド研究所）50 μ lおよび蒸留水 100 μ lを添加し、更に37℃で20分間反応させた後、生成した7-アミノ-4-メチルクマリル濃度を蛍光強度（励起波長380nm、蛍光波長460nm）で測定した。

なお、前記「Brij-35」はポリオキシエチレン（23）ラウリルエーテルを意味し、HEPESはN-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-N'-（2-エタンスルホン酸）を意味する。

【0110】

エラスターゼ阻害活性（阻害率）は次式〈数1〉に基づいて計算し、そして、本発明化合物の濃度-阻害率曲線より50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。結果を第1表に示す。

なお、次式〈数1〉においてAは本発明化合物を添加したときの蛍光強度を意

味し、B は本発明化合物を添加しないときの蛍光強度を意味する。

【0 1 1 1】

【数 1】

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - A/B) \times 100$$

【0 1 1 2】

【表 1】

第 1 表 エラスターゼ阻害活性

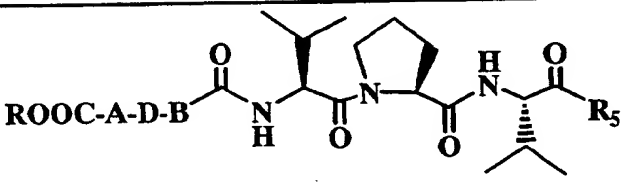
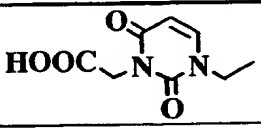
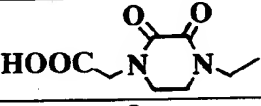
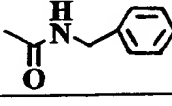
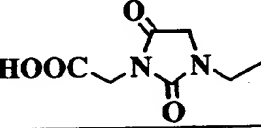
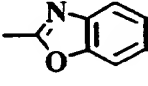
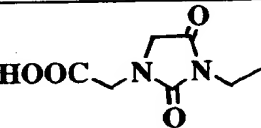
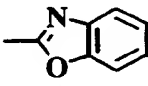
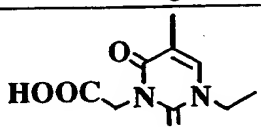
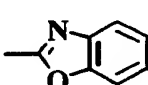
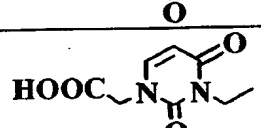
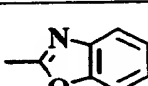
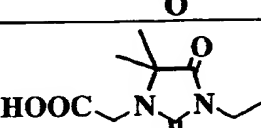
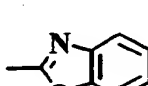
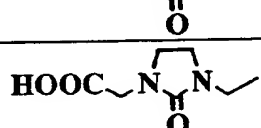
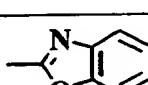
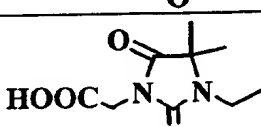
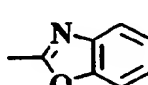
化合物 番 号			IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ₅	
I-b-1		CF ₃	0.010
I-b-2			0.024
I-b-3			0.021
I-b-4			0.030
I-b-5			0.062
★ I-b-6			0.062
I-b-7		CF ₃	0.082
I-b-8			0.067
I-b-9			0.027
I-b-10			0.045

★ 2HCl 塩

【0113】

【表 2】

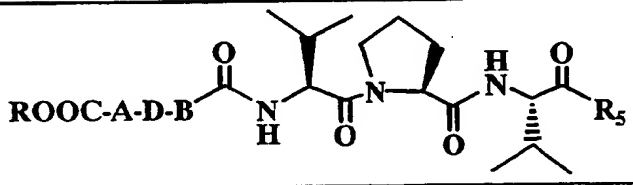
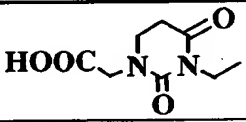
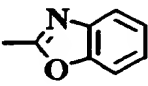
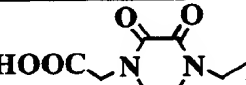
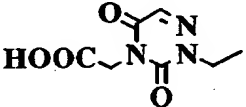
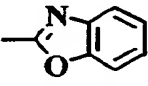
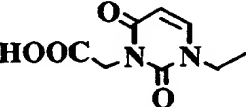
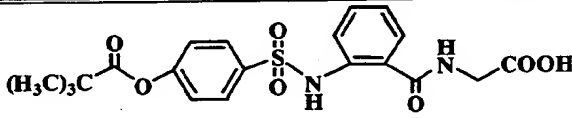
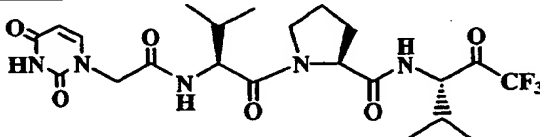
第 1 表 エラスターゼ阻害活性 (つづき)

化合物 番 号			IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ₅	
I-b-11		COOCH ₃	0.007
I-b-12			0.020
I-b-13			0.042
I-b-14			0.035
I-b-15			0.014
I-b-16			0.027
I-b-17			0.023
I-b-18			0.017
I-b-19			0.005

【0114】

【表 3】

第 1 表 エラスターゼ阻害活性 (つづき)

化合物 番号			IC ₅₀ (μ M)
	ROOC-A-D-B-	R ₅	
I-b-20			0.033
I-b-21		COOCH ₃	0.006
I-b-22			0.043
I-b-23		CF ₃	0.028
対照(a)			0.017
対照(b)			1.0

【0115】

第 1 表に示すように本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 0.082 μM 以下であり、対照化合物 (a) とほぼ同等であった。すでに述べたように対照化合物 (a) は、米国特許第 5,017,610 号公報の実施例 2 (63) に記載されており、化合物コードが「ONO-5046」として知られている現在開発中のヒト好中球エラスターゼ阻害剤である。

【0116】

また、本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する IC₅₀ は、〈表 3〉に

示されている対照化合物 (b) よりも遙かに強かった。対照化合物 (b) は、新規であるが、 $\text{HOOC}-\text{A}-$ で表される基を持っていない点において、一般式 (I-a) には包含されない。

【0117】

試験例 2 — ヒト好中球エラスターゼ誘発肺出血に対する抑制作用 — :

ハムスターにヒト好中球エラスターゼを気管支内に投与すると肺において出血が誘発される。エラスターゼ投与の一定時間後に経気道的に肺を洗浄して得られる気管支肺胞洗浄液中にはヘモグロビンが検出される。本実験は、このヘモグロビン濃度を測定することにより本発明化合物によってこの出血がどの程度抑制されるかを試験したものである。

【0118】

ハムスター (Syrian系、8-10週齢の雄性) を次の3群 (1群5匹) に分け、そして、各群について以下の処理を行った。

(A) 溶媒投与対照群 (無処理群) : ハムスターの気管支内に 0.2 ml の生理食塩水を投与し、1時間後に生理食塩水 2.5 ml で経気道的に肺胞を5回洗浄し、その肺胞洗浄液 12.5 ml 中のヘモグロビン濃度 (414 nm の吸光度) を測定した。その測定値を A とした。

【0119】

(B) ヒトエラスターゼ投与群 (本発明化合物非投与群) : 25 単位のヒト好中球エラスターゼ (エラスチンプロダクト社) を溶解した生理食塩水 0.2 ml をハムスターの気管支内に投与して肺出血を誘発せしめた。エラスターゼ投与の1時間後、(A) と同様にして肺胞洗浄液中のヘモグロビン濃度を測定した。その測定値を B とした。

【0120】

(C) 本発明化合物およびヒト好中球エラスターゼ投与群 (本発明化合物投与群) : ハムスターにリン酸緩衝化生理食塩水 (pH 7.4) に溶解した所定量の本発明化合物を後述の方法により投与し、さらに前記と同様の方法によりヒト好中球エラスターゼを投与した。そして、その1時間後に (A) と同様にして肺胞洗浄液中のヘモグロビン濃度を測定した。その測定値を C とした。

【 0 1 2 1 】

本発明化合物の投与方法：本発明化合物のハムスターへの投与は 2 種類の方法で行った。そのひとつの方法は、エラスターゼ投与 5 分前に本発明化合物含有溶液を静脈内急速投与 (Intravenous bolus administration) する方法であり、別な方法はエラスターゼ投与の 1 0 分前から 7 0 分間、本発明化合物含有溶液を静脈内持続投与 (Intravenous infusion) する方法である。

【 0 1 2 2 】

出血抑制率 (%) は次式 < 数 2 > に従って算出される (5 例平均) 。なお、式中、 A 、 B および C は前記の意味を有し、そして実験結果は第 2 表に示されている。

【 0 1 2 3 】

【 数 2 】

$$\text{出血抑制率 (\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

【 0 1 2 4 】

【表 4】

第 2 表 エラスターゼ誘発肺出血抑制作用

化合物 番 号	静脈内急速投与 (Intravenous bolus administration)			静脈内持続投与 (Intravenous-infusion)		
	投与量(mg/kg)			投与量(mg/kg/hr)		
	(30)	(10)	(3)	(10)	(3)	(1)
I-b-1	---	96	67	97	84	45
I-b-2	97	66	24	93	62	50
I-b-3	---	77	20	90	78	32
I-b-4	---	88	57	95	76	41
I-b-5	---	67	20	90	73	55
I-b-6	---	70	44	87	48	34
I-b-7	---	64	50	72	53	51
I-b-8	---	78	63	---	69	33
I-b-9	---	48	---	---	---	---
I-b-10	---	76	32	92	69	52
I-b-11	---	93	61	94	43	32
I-b-12	---	99	70	89	47	31
I-b-13	91	67	32	78	44	---
I-b-14	81	72	37	53	57	39
対照 (a)	(200)	(100)	(30)	(100)	(30)	(10)
	99	74	28	60	43	18

表中の数字は出血阻害率(%)を示す。但し、カッコ内は投与量を示す。

【0125】

第 2 表に示すように本発明化合物のヒト好中球エラスターゼ誘発肺出血抑制作用は、対照化合物(a)よりも遙かに優れていた。

【0126】

試験例 3 —マウスにおける急性毒性試験—：

本発明化合物をリン酸緩衝化生理食塩水(pH 7.4)に溶解し、7週齢の雄性Std:ddY系マウス(1群6匹)の尾静脈内に投与した。24時間後に生死を判定して次の第3表に示す結果を得た。

【0127】

【表5】

第3表 急性毒性

化合物 番 号	静脈内投与の用量 (mg/kg)	生存率*
I-b-1	300	6/6
I-b-2	300	6/6
I-b-3	300	6/6

* 生存試験動物数/試験動物数

【0128】

試験例4 —— 水性溶液に対する溶解度 —— :

本発明化合物の水性溶媒に対する溶解度を測定し、第4表の結果を得た。なお、第4表におけるpH値は、本発明化合物を蒸留水に溶解させたときの値である。

【0129】

【表6】

第4表 溶解度 (25℃)

化合物 番 号	溶 解 度 (mg/ml)	
	0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4)	水
I-b-1	>1000	>100 (pH2.4)
I-b-2	>100	5.0(pH2.8)
I-b-3	>100	8.7(pH2.6)
対照(a)	約 20	0.012(pH4.7)

【0130】

第4表に示すように本発明化合物の中性水性溶媒に対する溶解度は100mg/m¹以上であり、対照化合物(a)よりも優れていた。

【0131】

以上の試験例の結果からして、本発明化合物は優れた水溶性エラストーゼ阻害剤であり、種々の疾患、特に急性肺疾患の治療剤として有用である。

本発明化合物の投与量は、投与方法、症状、年齢、などにより異なるが、通常、1日につき、体重60kg当たり約5～5000mg、好ましくは約10～2000mg、特に好ましくは30～1500mgである。投与経路は、非経口投与、特に静脈内投与が推奨される。

【0132】

本発明化合物は、製剤の形で投与されるのが一般的である。これらの製剤は、本発明化合物と製剤担体とを配合することにより調製できる。例えば、非経口投与製剤たる液剤における製剤担体としては、溶剤が必須の成分であり、このほか等張化剤、無痛化剤、pH調節剤、緩衝剤、保存剤などの補助成分が、適宜、配合される。

【0133】

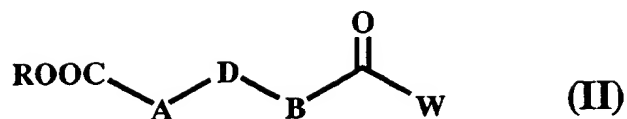
注射剤(injection)の如き液剤は、本発明化合物を溶剤に溶解し、所望により溶解の前もしくは後にその他の補助成分を配合することにより調製できる。凍結乾燥製剤は、このような液剤を凍結乾燥することにより調製でき、投与するとき再溶解される。

【0134】

また、本発明は、一般式(II)で表される化合物またはその塩に関するものである。

【0135】

【化 23】



【0136】

[式中、A、DおよびBは前掲と同じものであり、Rはカルボキシ保護基であり、Wはアミノ基と結合しうる基である。]

【0137】

本化合物 (II) は、化合物 (I-a) の製造中間体として有用である。
次に本発明化合物 (I-a) および (II) の製造方法について説明する。

【0138】

本発明化合物 (I-a) の構造は、1個のプロリンの両端に1個のバリンが結合し、当該両バリンが化学修飾されたトリペプチド誘導体である。従って、本発明化合物 (I-a) は、主としてアミド化反応により製造することができる。

【0139】

更に具体的には本発明化合物 (I-a) および (II) は、後述の反応式〈化 24〉に従って製造される。

【0140】

〈化 24〉の反応式において、カルボキシ保護基Rは、目的とする主反応に悪い影響を与えず、希望するときに他の部分構造を破壊することなく容易に脱離できるものならばいずれでもよい。カルボキシ保護基Rは、その脱離手段によりふたつに分類される。脱離手段のひとつは酸・塩基分解法であり、他のひとつは加水素分解法である。酸・塩基分解法により脱離するカルボキシ保護基としては、メチル、エチル、tert-ブチルやトリチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、フェナシル等が挙げられ、加水素分解により脱離するカルボキシ保護基としてはベンジルやトリチル、ベンジロキシメチル等が挙げられる。

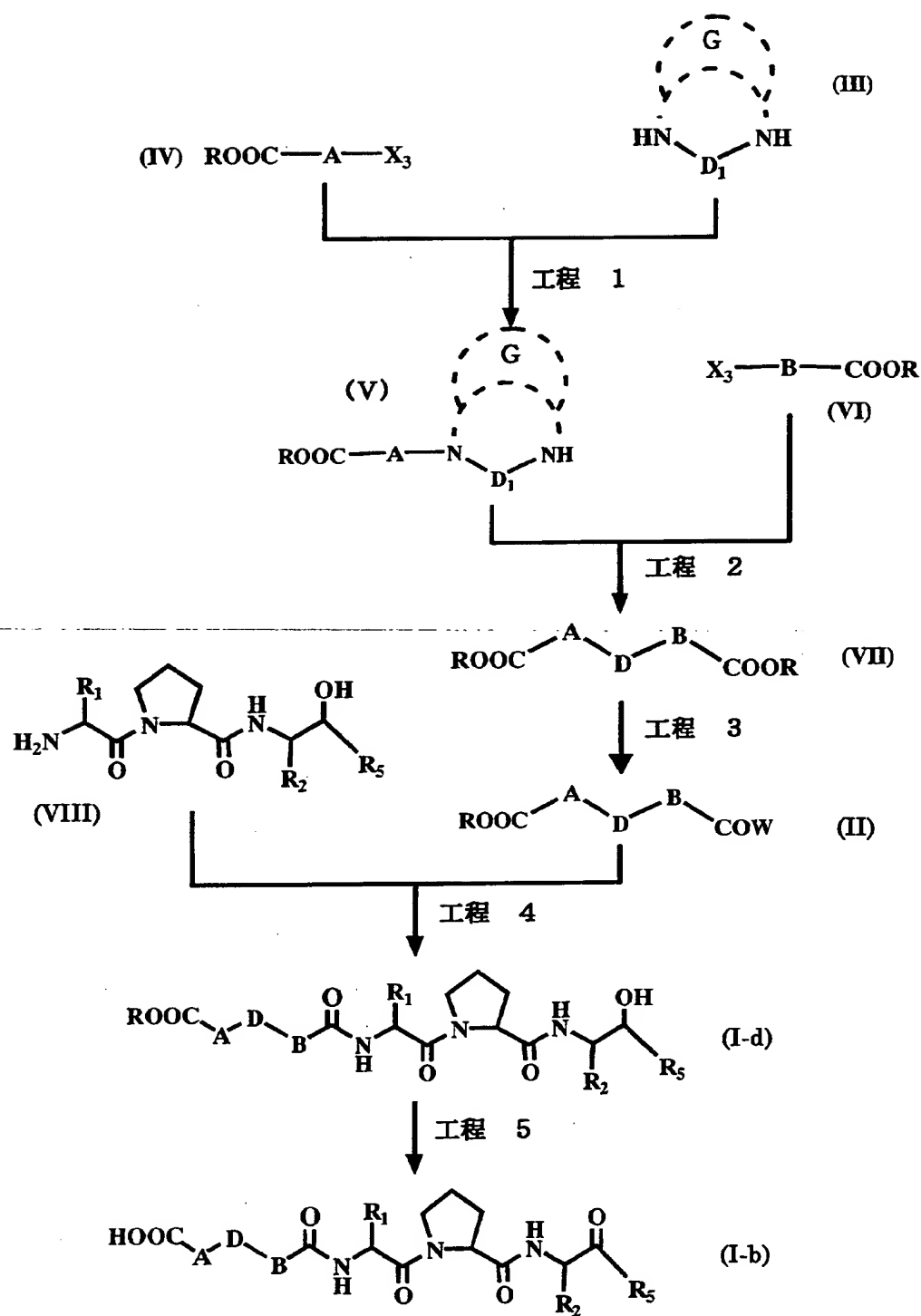
【0141】

また、〈化 24〉におけるWは前述のとおり「アミノ基と結合しうる基である

」と定義されるが、具体的には水酸基やハロゲン原子がその例として挙げられ、そして、 X_3 はハロゲン原子であり、その他の置換基についてはすでに説明したとおりである。

【 0 1 4 2 】

【化 24】



【0143】

前記の反応式〈化 24〉において、工程 1 は、公知化合物 (III) と (IV)

）とを反応させて化合物（V）となす工程である。本工程は、水素化ナトリウムやリチウムtert-ブトキシドの如き塩基の存在下、無水ジメチルホルムアミドの如き溶媒中において両原料化合物を混合攪拌することにより実施できる。本工程は0～45℃において0.5～20時間行われる。

【0144】

工程2は工程1で製造された化合物（V）に化合物（VI）を反応させて化合物（VII）となす工程である。本工程は工程1と同様にして実施することができる。ここにおいて、化合物（VI）におけるカルボキシ保護基Rは、化合物（IV）におけるそれと同一であってもよいが、相違する方が好ましい。例えば、一方がtert-ブチルの如き酸・塩基分解性基であるとき、他方はベンジルの如き加水素分解性基が採用される。

【0145】

なお、工程2で得られる化合物（VII）のうちのいくつかは、〈化24〉に示される方法とは異なる方法でも製造することができ、その詳細は後記実施例2に示されている。

【0146】

かくして得られる化合物（VII）は工程3の原料として使用される。工程3では化合物（VII）におけるBが結合している側のカルボキシル保護基Rを脱離し、Wが水酸基である化合物となし、これを必要に応じてハロゲン原子に変換することにより実施できる。

【0147】

カルボキシ保護基Rの脱離方法のひとつである酸・塩基分解反応は、-30～100℃、好ましくは0℃～室温において、溶媒中、前記化合物（VII）と酸または塩基とを接触させることにより実施できる。ここにおいて酸としてはトリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、塩基としては水酸化ナトリウムや炭酸ナトリウムなどが挙げられる。溶媒としては水、エタノール、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンまたはこれらの混合物などが挙げられる。

【0148】

また、加水素分解によるカルボキシ保護基の脱離は、溶媒中、触媒の存在下、化合物(VII)を水素ガスで処理することにより有利に実施できる。触媒としては、白金、パラジウム、ラネーニッケルなどが挙げられ、溶媒としては酢酸エチルやエタノールが挙げられる。本加水素分解反応は約60℃以下、通常、室温で行われる。

【0149】

なお、カルボキシル保護基の脱離によりWが水酸基である化合物(II)が得られたときは、所望によりこの水酸基を別な活性基やハロゲン原子に変換することは容易である。

【0150】

かくして得られる化合物(II)は新規であり、工程4の原料として使用される。工程4は化合物(II)と化合物(VIII)とをアミド結合でもって結合させて本発明化合物(I-d)を製造する工程である。すなわち本工程はペプチド製造の常法に従って実施できる。例えば、本工程4は、トリエチルアミンの如き塩基の存在下または非存在下、無溶媒または塩化メチレンの如き溶媒中、化合物(II)と化合物(VIII)とを混合攪拌することにより実施できる。化合物(II)におけるWが水酸基であるとき、本工程4は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドやN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸 N, N'-ジスクシンイミジルの如き縮合剤の存在下に行うのが有利である。また、Wが水酸基であるとき、本工程4はトリエチルアミンやN-メチルモルホリン、好ましくはN-メチルモルホリンのような第三級アミンの存在下、化合物(II)とクロロホルメートとを反応させ、次いで化合物(VIII)を反応させることにより実施してもよい。

なお、化合物(VIII)の大部分は公知であり、公知でないものは、例えば後記実施例7に記載の方法またはこれに準じる方法に従って製造することができる。

【0151】

かくして得られる本発明化合物(I-d)は新規であり、エラスターゼ阻害剤

として有用な本発明化合物 (I-b) の直接の原料として工程 5 において使用される。工程 5 は化合物 (I-d) の水酸基を酸化し、次いで所望によりカルボキシ保護基 R を先に説明した方法により脱離する工程である。本工程の酸化反応は塩化メチレンやジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルの如き溶媒中、化合物 (I-d) に酸化剤を作用させることにより実施できる。

【0152】

酸化剤としてはヨードベンゼン誘導体であるデスーマーチン (Dess-Martin) 試薬が挙げられる。また、ジメチルスルホキシドの存在下における五酸化リンによる酸化やオキザリルクロライドとトリエチルアミンの組み合わせによるスワン (Swern) 酸化も有望である。

【0153】

また、B がオキシ基が置換されている直鎖状低級アルキレン基である本発明化合物 (I-b) は、上記の各工程を実施することにより製造できるが、後記実施例 14 以下に記載の方法により製造するのがより好ましい。

【0154】

全工程をつうじて、置換基 D などに遊離のアミノ基や遊離のカルボキシル基が存在するときは、必要に応じてこれらの基を通常の保護基で保護しておき、所望の工程において当該保護基を脱離することが推奨される。

【0155】

かくして得られる本発明化合物がエステル体であるときは所望によりカルボン酸体となしたり、カルボン酸体であるときは所望によりエステル体となしたり、これらを塩に変換したりすることができる。また、本発明化合物が各種の異性体の混合物であるときこれらは常法により分離することもできる。

【0156】

【実施例】

次に製造実施例および製剤実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

なお、以下の実施例においては、以下の意味を有する略号が使用されることもある。

【0157】

t-Bu : tert-ブチル基。

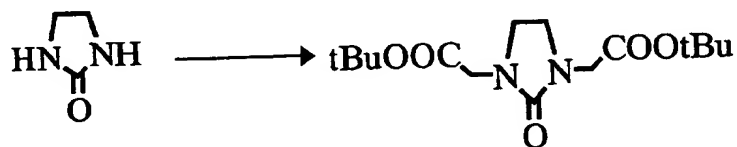
Bn : ベンジル基。

【0158】

実施例 1--:

【0159】

【化25】



【0160】

(工程1および2)--:

2-オキソイミダゾリジン〔和光純薬(株)〕0.30gおよびブROMO酢酸tert-ブチル1.50gを含む無水ジメチルホルムアミド10mlに、氷冷下リチウムtert-ブトキシド0.60gを加え同温度で30分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、析出した結晶を水で洗った後送風乾燥した。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して目的とする0.86gの1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキソイミダゾリジンを白色結晶として得た。

【0161】

融点: 100~102℃。

LSIMS (m/z): 315 [(M+H)⁺].

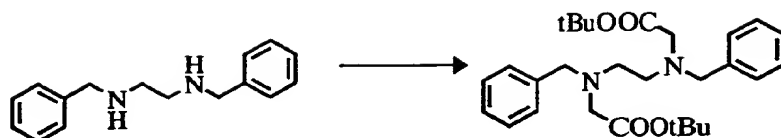
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (18H, s), 3.54 (4H, s), 3.89 (4H, s).

【0162】

実施例 2--:

【0163】

【化 26】



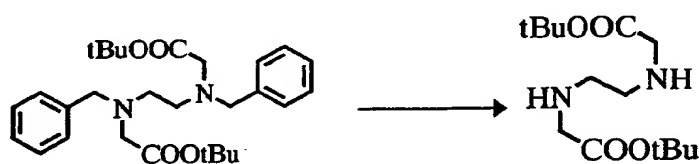
【0164】

(工程 a) —: NN'-ビス(ベンジル)-1,2-エタンジアミン [東京化成(株)] 25.5 g を含むアセトン 500 ml にブromo酢酸tert-ブチル 42.9 g および炭酸カリウム 43.0 g を加え還流下 12 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル (7:3)] により精製して目的とする N, N'-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N, N'-ベンジル-1,2-エタンジアミン 49.3 g を無色油状物として得た。

LSIMS (m/z): 469 [(M+H)⁺]

【0165】

【化 27】



【0166】

(工程 b) —:

前工程で得た化合物 39.4 g を含むエタノール 500 ml に水酸化パラジウム 3.0 g を加え、水素気流下室温にて 48 時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、目的とする N, N'-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-1,2-エタンジアミン 24.3 g (無色油状物) を得た。本品は精製することなく次の工程 c の原料として用いた。

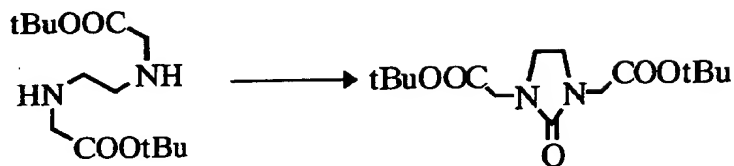
【0167】

LSIMS (m/z) : 289 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.48 (18H, s), 3.00 (4H, s), 3.51 (4H, s), 4.69 (2H, br s).

【0168】

【化28】



【0169】

(工程c) — — :

前工程で得た化合物 24.3 g を含むトルエン 500 ml に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 16.4 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、析出した結晶を酢酸エチルより再結晶して目的とする 1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキソイミダゾリジン 22.2 g を無色結晶として得た。

【0170】

LSIMS (m/z) : 315 [(M+H)⁺]

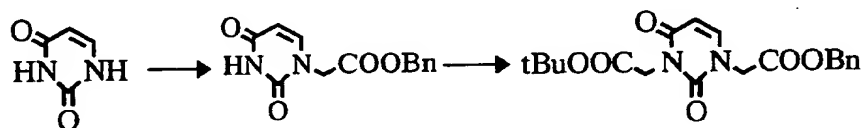
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 3.54 (4H, s), 3.89 (4H, s).

【0171】

実施例 3 — — :

【0172】

【化29】



【0173】

(工程1) ー：2, 4-ジオキソピリミジン [和光純薬 (株)] 1.0 g を含む無水ジメチルホルムアミド溶液 10 ml にブロム酢酸ベンジル 2.5 g 及び炭酸カリウム 2.5 g を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をエーテルで洗浄し、目的とする 1-ベンジルオキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソピリミジン 1.4 g を無色結晶として得た。

【0174】

融点 192-194℃。

LSIMS (m/z) : 261 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.62 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d), 11.4 (1H, s).

【0175】

(工程2) ー：前工程で得た化合物 1.0 g を含む無水ジメチルホルムアミド 10 ml に、氷冷下水素化ナトリウム (純度 60%) 0.18 g を徐々に加えた後、氷冷下 15 分間攪拌した。次いで、ブロム酢酸 tert-ブチル 0.9 g を加え、室温で一時間攪拌後、反応液に飽和の塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1)] により精製して目的とする 1-ベンジルオキシカルボニルメチル-3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソピリミジン 1.2 g を無色油状物として得た。

【0176】

LSIMS (m/z) : 375 [(M+H)⁺].

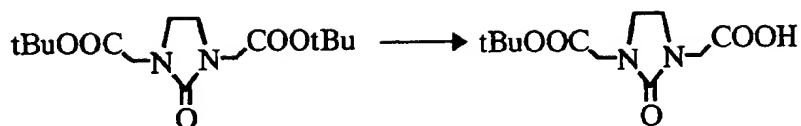
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.81 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.36 (5H, m).

【0177】

実施例 4 ー：化合物 (II-1) の製造

【0178】

【化30】



【0179】

(工程3) —：実施例1または2で得た1.14gの1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキソイミダゾリジンを含むエタノールと水からなる等量混合液20mlに水酸化カリウム0.22gを加え70℃にて5時間攪拌した。エタノールを減圧留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性となし、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで水層を10%塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、析出結晶を酢酸エチルにより再結晶して目的とする2-[(3-tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]酢酸0.30gを無色結晶として得た。本品は実施例8の原料として使用した。

【0180】

融点：112-113℃。

LSIMS (m/z) : 259 [(M+H)⁺].

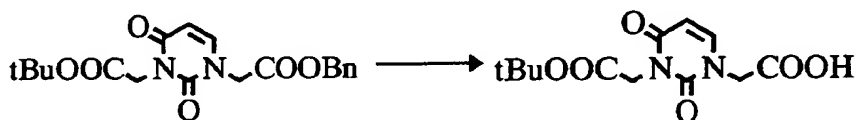
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 3.53 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.01 (2H, s), 7.11 (1H, br s).

【0181】

実施例5 —：化合物(II-2)の製造

【0182】

【化31】



【0183】

(工程3) —: 実施例3で得た1-ベンジルオキシカルボニルメチル-3-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソピリミジン1.2gを含む酢酸エチル20mlに水酸化パラジウム50mgを加え、水素気流下室温にて1時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、目的とする2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)酢酸0.7g(無色粉末)を得た。

【0184】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.86 (1H, d), 7.17 (1H, d).

【0185】

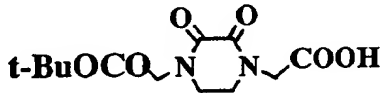
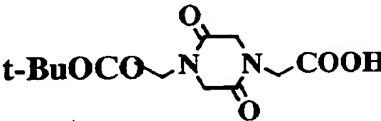
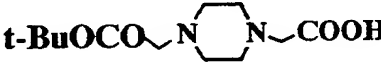
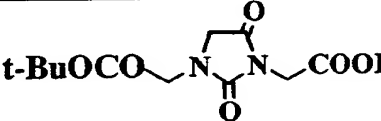
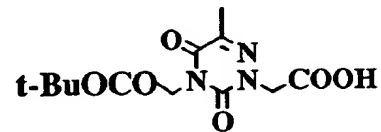
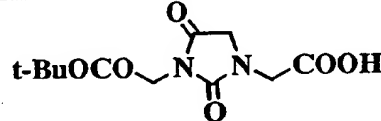
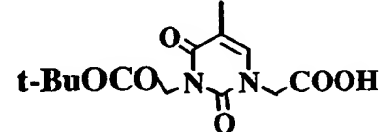
実施例 6 —: 化合物(II)の製造

実施例1または実施例3と同様にして得た化合物(VII)を実施例4または実施例5と同様に処理して次の第5表に示す化合物(II)を得た。

【0186】

【表 7】

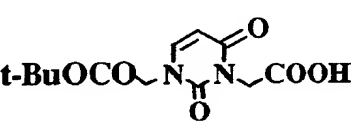
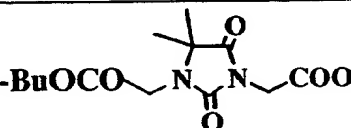
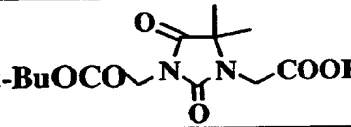
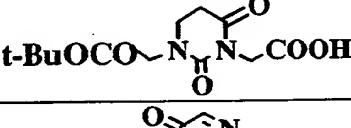
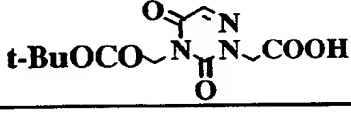
第 5 表 化合物 I I

化 合 物		物 性
II-4		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 1.47 (9H, s), 3.71 (4H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.22 (2H, br s).
II-5		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 1.41 (9H, s), 3.32 (1H, br s), 4.06 (8H, m).
II-6		APCIMS (m/z) : 259 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 1.46 (9H, s), 2.90 (4H, br s), 3.18 (2H, s), 3.32 (4H, br s), 3.51 (2H, s).
II-7		LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] ⁺)
II-9		LSIMS (m/z) : 300 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ) : 1.42 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.60 (2H, s), 13.28 (1H, br s).
II-13		LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] ⁺)
II-15		LSIMS (m/z) : 299 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 1.48 (9H, s), 1.96 (3H, d), 4.49 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.98 (1H, d).

【0187】

【表 8】

第5表 化合物 I I (つづき)

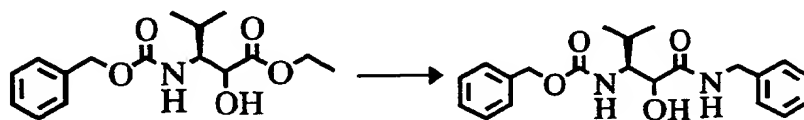
II-16		LSIMS (m/z) : 285 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ +CD ₃ OD, δ) : 1.49 (9H, s), 4.42 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.83 (1H, d), 7.31 (1H, d).
II-17		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-19		LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] ⁺)
II-20		LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] ⁺)
II-22		LSIMS (m/z) : 286 ([M+H] ⁺)

【0188】

実施例 7—：化合物 (VIII) の製造

【0189】

【化32】



【0190】

(工程 d) —：水素化リチウムアルミニウム 1.2 g およびテトラヒドロフラン 200 ml からなる懸濁液を還流下 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ベンジルアミン 17.3 g を滴下した。続いて 3 (S) - 3 - ベンジ

ルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-メチル酪酸エチルエステル 10 g を含むテトラヒドロフラン 150 ml を滴下し、室温にて 12 時間攪拌した。反応溶液に注意深く水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル（1：1）〕により精製して目的とする 1（S）-3-ベンジルアミノ-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン 9.2 g を無色油状物として得た。

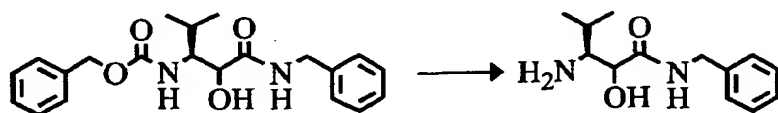
【0191】

LSIMS (m/z) : 371 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.96 (3H, d), 1.02 (3H, d), 2.23 (1H, m), 3.47 (1H, br t), 4.23-4.55 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.19 (1H, m), 5.59 (1H, m), 7.06-7.44 (10H, m).

【0192】

【化33】

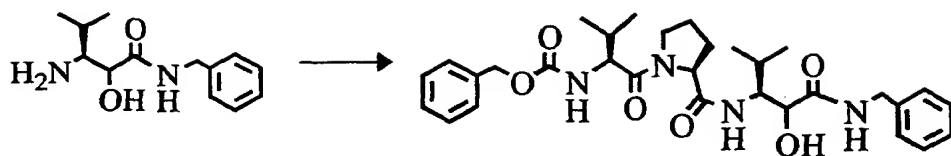


【0193】

（工程 e）——：工程 d で得た化合物 9.2 g を含むエタノール 200 ml に水酸化パラジウムを触媒量加え、室温にて加水素分解した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し目的とする 1（S）-1-アミノ-3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン 5.9 g を無色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

【0194】

【化 34】



【0195】

(工程 f) — : 前工程で得た化合物 5.9 g を含む塩化メチレン 200 ml に N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル-プロリン 9.7 g および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 5.3 g を加え、室温にて 12 時間攪拌したのち室温にて減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール (100:1)〕により精製して目的とする 3(S)-N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル-N-[3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル]-L-プロリンアミド 7.5 g を無色油状物として得た。

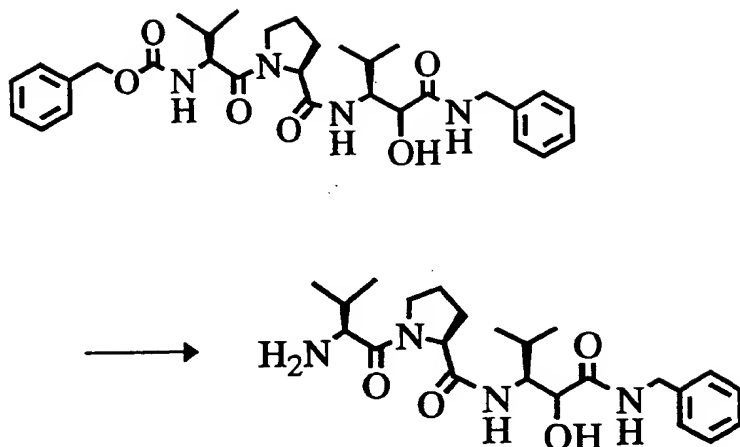
【0196】

LSIMS (m/z) : 567 [$(M+H)^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ) : 0.79-1.06 (12H, m), 1.77-2.35 (5H, m), 3.56 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.23-4.45 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.48 (1H, br t), 7.17-7.42 (10H, m).

【0197】

【化 35】



【0198】

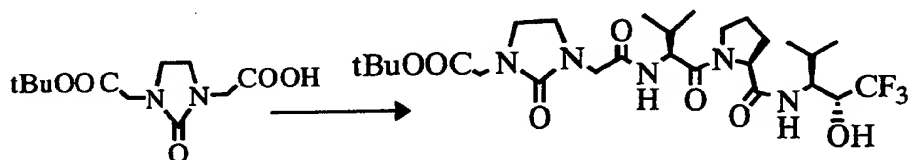
前工程 f で得た化合物 9. 2 g のエタノール 200 ml 溶液に水酸化パラジウムを触媒量加え、水素気流下室温にて 1 時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮し目的とする L-バリル-N-(3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)-L-プロリンアミド 5.9 g を無色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

【0199】

実施例 8-1: 化合物 (I-d-1) の製造

【0200】

【化 36】



【0201】

(工程 4) -1: 実施例 4 で得た 2-[(3-tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル] 酢酸 3.3 g および S-L-バリル-N-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル)-L-プロリンミド塩酸塩 4.6.4 g を含む塩化メチレン 1000 ml に 1-エチル

—3— (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 41.4 g 及びトリエチルアミン 38.5 g を加え、室温にて 12 時間攪拌したのち室温にて減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム—メタノール (100 : 3)〕により精製して目的とする S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル)-L-プロリンアミド 79.5 g を無色油状物として得た。

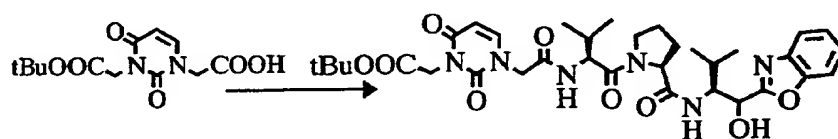
APCIMS (m/z) : 608 [(M+H)⁺]

【0202】

実施例 9—：化合物 (I-d-2) の製造

【0203】

【化 37】



【0204】

(工程 4) —：S-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド 1.0 g を含むピリジン 20 ml に実施例 5 で得た 2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル) 酢酸 0.7 g および 1-エチル-3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 0.6 g を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的とする S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒ

ドロキシエチル]-L-プロリンアミド 1.5 g を粉末物として得た。

LSIMS (m/z) : 683 [(M+H)⁺]

【0205】

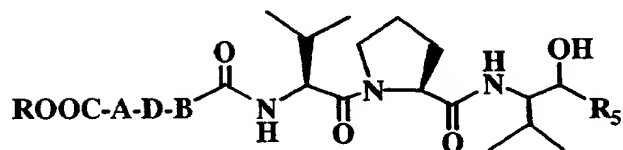
実施例 10-- :

実施例 8 や実施例 9 で用いた化合物 (VIII) または実施例 7 で製造した化合物 (VIII) を実施例 8 または実施例 9 と同様に処理して次の第 6 表に示す化合物 (I-d) を得た。

【0206】

【表 9】

第 6 表 化合物 I - d



番号	ROOC-A-D-B-	R ₅	物 性
Id3			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺)
Id4			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id5			LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id6			APCIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id7		CF ₃	APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.92-1.00 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.97-2.24 (5H, m), 3.62-3.85 (3H, m), 4.06-4.10 (3H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 4.86 and 5.02 (1H, each d), 6.91 and 7.15 (1H, each d), 7.34 (1H, d).

【 0 2 0 7 】

【表 10】

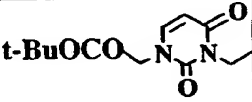
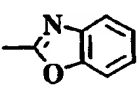
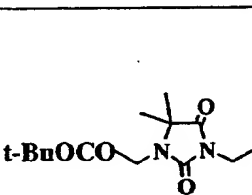
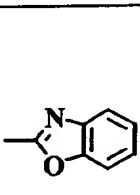
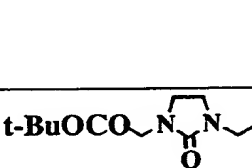
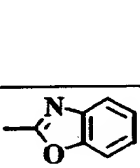
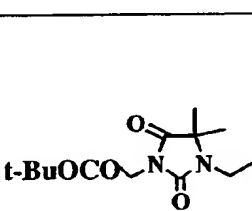
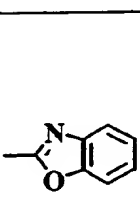
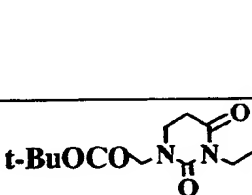
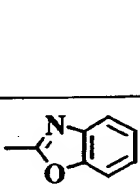
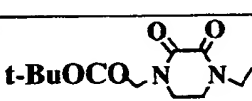
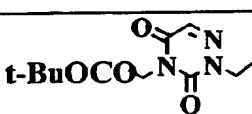
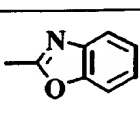
第6表 化合物 I-d (つづき)

Id9			APCIMS (m/z) : 698 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.82-1.08 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.74-2.52 (8H, m), 3.48-3.73 (2H, m), 3.95-4.78 (7H, m), 5.01-5.33 (1H, m), 6.96-7.89 (6H, m).
Id11		COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.86-1.04 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.87-2.06 (5H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.08-4.69 (8H, m), 5.82 (1H, d), 7.03-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d).
Id12			LSIMS (m/z) : 701 ([M+H] ⁺)
Id13			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.82-1.01 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.58-2.05 (8H, m), 3.51-4.34 (9H, m), 4.54-4.67 (2H, m), 5.00-5.33 (1H, m), 7.15-7.84 (7H, m).
Id14			APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] ⁺)
Id15			LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] ⁺)

【0208】

【表 1 1】

第6表 化合物I-d (つづき)

Id16			LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)
Id17			APCIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.84-0.99 (12H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.58-2.20 (6H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.17-4.82 (6H, m), 5.08-5.32 (1H, m), 7.28-7.74 (6H, m).
Id18			LSIMS (m/z) : 657 ([M+H] ⁺)
Id19			LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.81-1.03 (12H, m), 1.44 (15H, s), 1.66-2.53 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.04-4.22 (4H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.13-5.28 (2H, m), 7.29-7.66 (6H, m).
Id20			APCIMS (m/z) : 685 ([M+H] ⁺)
Id21		COOCH ₃	LSIMS (m/z) : 626 ([M+H] ⁺)
Id22			LSIMS (m/z) : 684 ([M+H] ⁺)

【0209】

【表 12】

第6表 化合物 I-d (つづき)

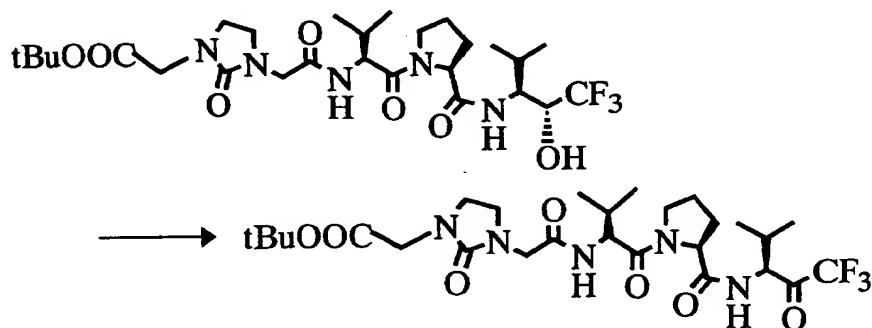
Id23		CF ₃	APCIMS (m/z) : 634 ([M+H] ⁺)
Id24		CF ₃	LSIMS (m/z) : 636 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.92-1.03 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.00-2.23 (6H, m), 3.62-3.84 (2H, m), 4.04-4.87 (7H, m), 5.82 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.49-7.52 (1H, m).
Id25			LSIMS (m/z) : 673 ([M+H] ⁺)

【0210】

実施例 11-1 : 化合物 (I-b-1) の製造

【0211】

【化 38】



【0212】

(工程 5-1) : 実施例 8 で得た S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-

(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル)-L-プロリンアミド 79.5 g を含む塩化メチレン 1000 ml にデスマーチン (Dess-Martin) 試薬 112.3 g を加え室温にて 1 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒: クロロホルム-メタノール (100:3)] により精製して目的とする S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル) アセチル]-L-バリル-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソイソプロピル)-L-プロリンアミド 67.2 g を無色油状物として得た。

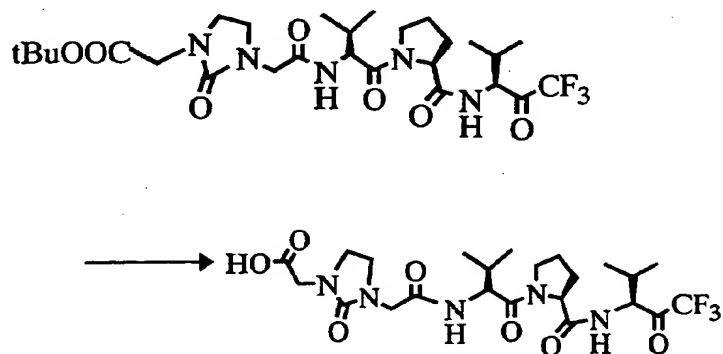
【0213】

APCIMS (m/z): 606 $[(M+H)^+]$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 0.83-1.02 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.89-2.32 (6H, m), 3.48-4.06 (10H, m), 4.58 (1H, dd), 4.64 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.72 (1H, d)。

【0214】

【化39】



【0215】

(工程 5-2) —: 前工程 (5-1) で得たエステル体 34.9 g を含む塩化メチレン 200 ml に、室温にてトリフルオロ酢酸 200 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出

する結晶をろ取し、酢酸エチルから結晶化し、さらに酢酸エチル-メチルエチルケトンから再結晶して目的とする S-[2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル]-L-バリル-N-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソイソプロピル)-L-プロリンアミド 17.3 g を無色結晶として得た。高速液体クロマトグラフィー分析によれば本品の純度は 98.71% であり、0.78% の異性体が混在していることが分かった。

【0216】

融点 177-178℃。

APCIMS (m/z) : 550 [(M+H)⁺]

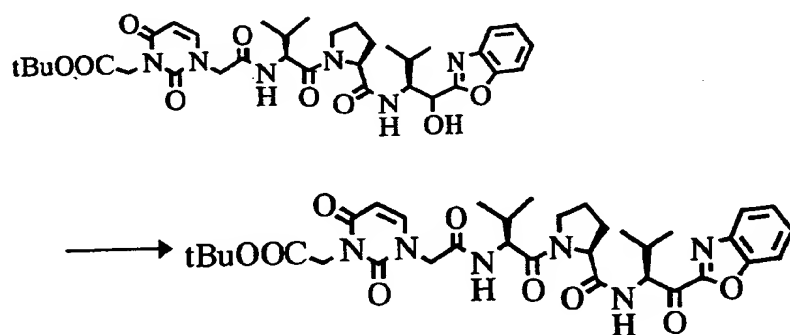
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.85-1.02 (12H, m), 1.90-2.31 (6H, m), 3.51 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.81-4.13 (5H, m), 4.58 (2H, m), 4.92 (1H, dd), 7.45 (2H, m).

【0217】

実施例 12 -- : 化合物 (I-b-2) の製造

【0218】

【化 40】



【0219】

(工程 5-1) -- : 実施例 9 で得た S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド 1.5 g を含む塩化メチレン 30 ml に t-ブチルアル

コール 0.16 g およびデスマーチン (Dess-Martin) 試薬 1.9 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。本抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的とする S-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル]-L-バリル-N-[2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド 1.2 g を粉末物として得た。

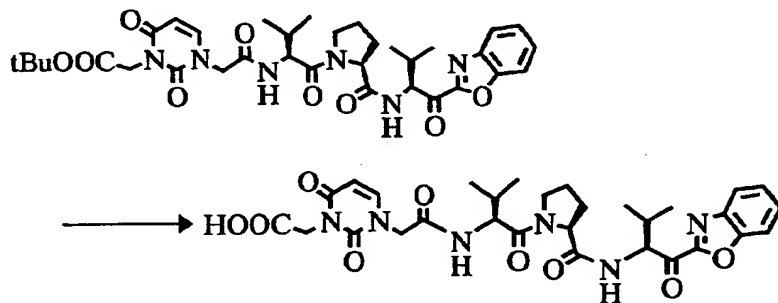
【0220】

LSIMS (m/z) : 681 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.90-1.09 (12H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.54-4.75 (5H, m), 5.69 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 7.42-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d).

【0221】

【化 4 1】



【0222】

(工程 5-2) —: 前工程 (5-1) で得たエステル体 1.2 g を含む塩化メチレン溶液 30 ml にトリフルオロ酢酸 15 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加え粉末化させ、ジクロロエタンを用い再結晶を行い目的とする S-[2-(3-カルボキ

シメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル) アセチル]-L-バリル-N
 -[2-(2-ベンズオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-
 L-プロリンアミド 1.2 g を粉末物として得た。高速液体クロマトグラフィー
 分析によれば本品の純度は 92% であり、7.1% の異性体が混在していること
 が分かった。

【0 2 2 3】

融点：135-140℃。

LSIMS (m/z) : 625 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.85-1.05 (12H, m), 1.70-2.05 (5H, m), 2.
 38 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 4.40-4.55 (5H, m)
 , 5.28 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.64 (2H, m), 7.90 (1H, d)
 , 8.01 (1H, d), 8.45 (2H, m), 12.9 (1H, s).

【0 2 2 4】

実施例 13 -- :

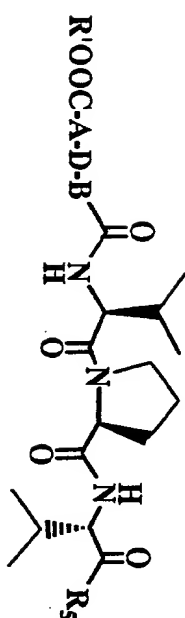
実施例 11 または 12 と同様にして次の第 7 表に示す化合物 (I-b) を得た

。

【0 2 2 5】

【表 13】

第7表 化合物 I - b

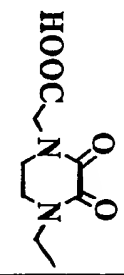

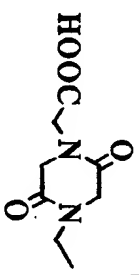



番号	R'OOCC-A-D-B-	R ₅	物 性
Ib3			<p>LSIMS (m/z) : 641 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.76-1.06 (12H, m), 1.88-2.50 (6H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.35-4.69 (7H, m), 4.94 (1H, d), 5.82 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.18-7.40 (5H, m).</p>
Ib3'	同上 の t-Buエステル	同上	<p>LSIMS (m/z) : 697 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.83 (3H, d), 0.88-1.07 (9H, m), 1.46 (9H, s), 1.86-2.28 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.47 (2H, d), 4.64-4.72 (5H, m), 5.29 (1H, dd), 5.81 (1H, d), 7.18-7.41 (8H, m), 7.47 (1H, d).</p>

【 0 2 2 6 】

【 表 1 4 】



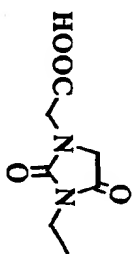
第7表 化合物 I-b (つづき)

Ib4			LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.82-1.13 (12H, m), 1.90-2.73 (6H, m), 3.56-3.90 (6H, m), 4.13-4.36 (4H, m), 4.54-4.69 (2H, m), 5.64 (1H, dd), 7.39 (1H, br d), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.74 (1H, br d), 7.91 (1H, d).
Ib4'	同上の t-Buエステル	同上	LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺)
Ib5			LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.86-1.11 (12H, m), 1.91-2.25 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.19 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.00-4.31 (8H, m), 4.55-4.69 (2H, m), 5.65 (1H, dd), 7.36-7.59 (3H, m), 7.66 (2H, d), 7.91 (1H, d).
Ib5'	同上の t-Buエステル	同上	LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.82-1.16 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.29 (6H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.87-4.42 (8H, m), 4.65 (1H, br t), 4.73 (1H, br t), 5.69 (1H, dd), 7.48 (1H, br t), 7.54 (1H, br t), 7.66 (1H, br d), 7.91 (1H, d).

【 0 2 2 7 】

【 表 1 5 】

第7表 化合物 I-b (つづき)

☆Ib6			<p>LSIMS (m/z) : 599 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.84-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (6H, m), 2.39 (1H, m), 3.29-4.08 (14H, m), 4.37 (1H, dd), 4.51 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.69 (1H, m).</p>
Ib6'	同上の t-Buエステル	同上	<p>APCIMS (m/z) : 665 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.92-1.14 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-2.73 (14H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 5.58 (1H, m), 7.21-7.93 (6H, m).</p>
Ib7		CF ₃	<p>APCIMS (m/z) : 564 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.77-0.94 (12H, m), 1.69-2.23 (6H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.30-4.63 (4H, m), 8.40 (1H, d), 8.61 (1H, d), 13.02 (1H, br s).</p>
Ib7'	同上の t-Buエステル	同上	<p>APCIMS (m/z) : 620 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.86-1.08 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.70-2.46 (6H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.19-4.34 (2H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 4.86 and 4.93 (1H, each dd), 6.89 and 7.04 (1H, each d), 7.58 and 7.81 (1H, each d).</p>

☆2HCl塩

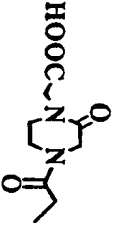

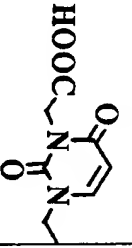

【 0 2 2 8 】

【 表 1 6 】

【0 2 2 9】

【表 1 7】

第7表 化合物 I-b (つづき)

Ib10			<p>LSIMS (m/z) : 641 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) :</p> <p>0.85-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.33-4.16 (12H, m), 4.32 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.31 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.43 (1H, d).</p>
Ib10'	同上の t-Buエステル	同上	<p>LSIMS (m/z) : 697 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) :</p> <p>0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.85-2.55 (6H, m), 3.38-4.31 (12H, m), 4.65-4.79 (2H, m), 5.59 (1H, m), 7.43-7.92 (6H, m).</p>
Ib11			<p>APCIMS (m/z) : 566 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) :</p> <p>0.81-0.92 (12H, m), 1.69-2.27 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.61 (7H, m), 5.74 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.38-8.48 (2H, m).</p>
Ib11'	同上の t-Buエステル	同上	<p>APCIMS (m/z) : 622 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) :</p> <p>0.79-1.06 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.93-2.32 (5H, m), 3.59-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.24-4.56 (2H, m), 4.58 (4H, s), 5.08 (1H, dd), 5.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d).</p>

【 0 2 3 0 】

【 表 1 8 】

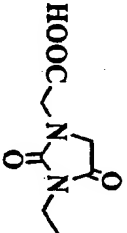
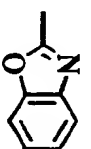
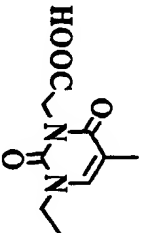

第7表 化合物 I-b (つづき)

Ib12			<p>LSIMS (m/z) : 643 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) :</p> <p>0.73-1.00 (12H, m), 1.67-2.30 (6H, m), 4.00-4.20 (5H, m), 4.23-4.42 (4H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 and 5.01 (1H, each dd), 8.16 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.24 (1H, t).</p>
Ib12'	同上の t-Buエステル	同上	<p>LSIMS (m/z) : 699 ([M+H]⁺)</p>
Ib13			<p>APCIMS (m/z) : 613 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) :</p> <p>0.83-1.01 (12H, m), 1.72-2.09 (5H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 4.05-4.14 (6H, m), 4.34 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 7.53-7.69 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.37 (1H, d), 8.44 (1H, d).</p>
Ib13'	同上の t-Buエステル	同上	<p>APCIMS (m/z) : 669 ([M+H]⁺)</p>

特平 1 1 - 0 5 6 0 5 2

【 0 2 3 1 】

第7表 化合物 I-b (つづき)

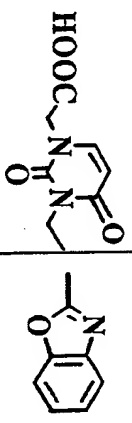
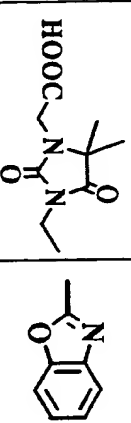
Ib14			APCIMS (m/z) : 613 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ) : 0.84-1.01 (12H, m), 1.72-2.04 (6H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 3.49-3.69 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.31 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.26-5.30 (1H, m), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.41 (1H, d), 8.48 (1H, d), 13.03 (1H, br s).
Ib14'	同上の t-Buエステル	同上	APCIMS (m/z) : 669 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.91-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.26 (6H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.21-4.35 (2H, m), 4.42-4.64 (2H, m), 5.58-5.69 (1H, m), 6.94 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).
Ib15			LSIMS (m/z) : 639 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ) : 0.86-1.01 (12H, m), 1.68-2.04 (6H, m), 1.81 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.36-3.68 (6H, m), 4.31 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (3H, m), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (2H, m).
Ib15'	同上の t-Buエステル	同上	APCIMS (m/z) : 695 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.84-1.13 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.96 (3H, s), 1.94-2.26 (6H, m), 2.51 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.56-4.72 (6H, m), 5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.44-7.68 (6H, m), 7.91 (1H, d).

【表 19】

【 0 2 3 2 】

【 表 2 0 】

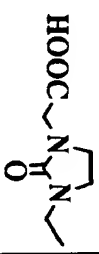

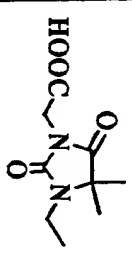

第7表 化合物 I-b (つづき)

Ib16		<p>LSIMS (m/z) : 626 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.82-1.01 (12H, m), 1.71-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.29 (1H, dd), 4.41-4.52 (5H, m), 5.27 (1H, dd), 5.76 (1H, d), 7.55 (1H, ddd), 7.65 (1H, ddd), 7.72 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, d).</p>
Ib16'	同上の t-Buエステル	<p>LSIMS (m/z) : 681 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.92-1.13 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.87-2.32 (5H, m), 2.48 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.60-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 6.78 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).</p>
Ib17		<p>LSIMS (m/z) : 641 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.84-1.01 (12H, m), 1.31 (6H, s), 1.71-2.07 (5H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 4.04-4.06 (4H, m), 4.35 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, d), 12.83 (1H, br d).</p>
Ib17'	同上の t-Buエステル	<p>LSIMS (m/z) : 697 ([M+H]⁺)</p>

【 0 2 3 3 】

【 表 2 1 】

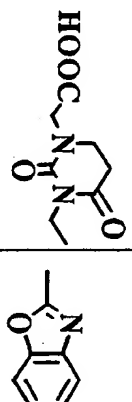
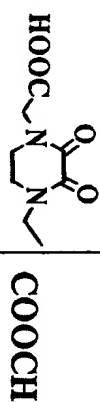
第7表 化合物 I - b (つづき)

Ib18			<p>LSIMS (m/z) : 599 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.82-1.13 (12H, m), 1.88-2.28 (6H, m), 2.50 (1H, m), 3.25-3.74 (5H, m), 3.82-4.12 (5H, m), 4.54-4.71 (2H, m), 5.65 (1H, m), 7.35-7.69 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)</p>
Ib18'	同上の t-Buエステル	同上	<p>LSIMS (m/z) : 655 ([M+H]⁺)</p>
Ib19			<p>APCIMS (m/z) : 641 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO, δ) : 0.83-1.01 (12H, m), 1.29 (6H, s), 1.72-2.02 (4H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.35 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.22 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.12 (1H, br s).</p>
Ib19'	同上の t-Buエステル	同上	<p>APCIMS (m/z) : 697 ([M+H]⁺)</p> <p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.92-1.08 (12H, m), 1.46 (15H, s), 1.90-2.18 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.57 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).</p>

【 0 2 3 4 】

【 表 2 2 】

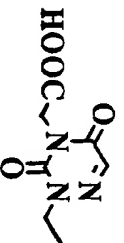


第7表 化合物 I-b (つづき)

Ib20		<p>LSIMS (m/z): 627 ($[M+H]^+$)</p> <p>1H-NMR (300MHz, d_6-DMSO, δ):</p> <p>0.82-1.00 (12H, m), 1.70-2.04 (5H, m), 2.38 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.29 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, d).</p>
Ib20'	同上の t-Buエステル	同上
Ib21		<p>LSIMS (m/z): 568 ($[M+H]^+$)</p> <p>1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ):</p> <p>0.81-1.38 (12H, m), 1.86-3.00 (7H, m), 3.53-3.95 (9H, m), 4.03-4.35 (4H, m), 4.47-4.69 (2H, m), 5.02 (1H, m).</p>
Ib21'	同上の t-Buエステル	同上

【 0 2 3 5 】

【 表 2 3 】

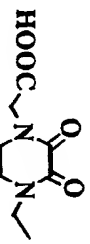

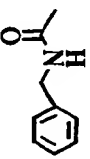
第7表 化合物 I - b (つづき)

Ib22			APCIMS (m/z) : 626 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.84-1.00 (12H, m), 1.70-2.06 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.31 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.51 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d).
Ib22'	同 上 の 1-Buエステル	同 上	APCIMS (m/z) : 682 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (6H, m), 2.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.60-4.75 (6H, m), 5.64 (1H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d).
Ib23		CF ₃	APCIMS (m/z) : 576 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ) : 0.79-0.95 (12H, m), 1.69-2.23 (8H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.24-4.64 (6H, m), 5.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.46-8.63 (2H, m), 12.94 (1H, br s).
Ib23'	同 上 の 1-Buエステル	同 上	APCILSIMS (m/z) : 632 ([M+H] ⁺) ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃ , δ) : 0.86-1.08 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.91-2.35 (6H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.58-4.71 (5H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.38-7.72 (2H, m).

【 0 2 3 6 】

【 表 2 4 】

第7表 化合物I-b (つぎ)

1b24		CF ₃	LSIMS (m/z): 578 ([M+H] ⁺) 1H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.72-1.06 (12H, m), 1.65-2.33 (6H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.98-4.18 (5H, m), 4.30-4.65 (3H, m), 8.34 (1H, t).
1b24'	同上の t-Buエステル	同上	LSIMS (m/z): 634 ([M+H] ⁺)
☆ 1b25			LSIMS (m/z): 615 ([M+H] ⁺) 1H-NMR (300MHz, d ₆ -DMSO, δ): 0.77-1.07 (12H, m), 1.68-2.28 (5H, m), 3.33-3.77 (10H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.98 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m), 8.19 (1H, d), 9.26 (1H, dd).
1b25'	同上の t-Buエステル	同上	LSIMS (m/z): 671 ([M+H] ⁺)

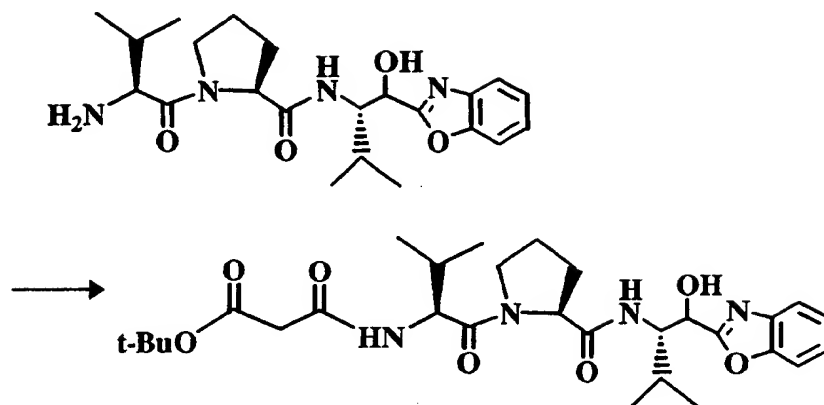
☆ 2HCl塩

【0237】

実施例 14-：化合物 I-d-10 の製造

【0238】

【化 42】



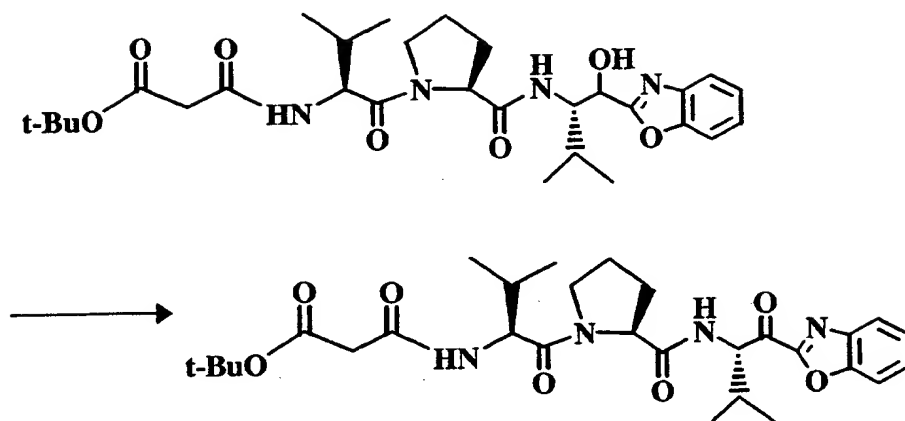
【0239】

(工程 h) —：3.0 g の L-バリル-N-[2-(2-ベンゾキサゾイル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミドを含む塩化メチレン溶液 50 ml にマロン酸-モノ-tert-ブチルエステル 1.2 g、トリエチルアミン 1.5 g および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.7 g を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的とする N-(2-tert-ブトキシカルボニルアセチル)-L-バリル-N-[2-(2-ベンゾキサゾイル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド 3.4 g を無色粉末として得た。本品は精製することなく、次の反応に付した。

APCIMS (m/z) : 559 [(M+H)⁺]

【0240】

【化 4 3】



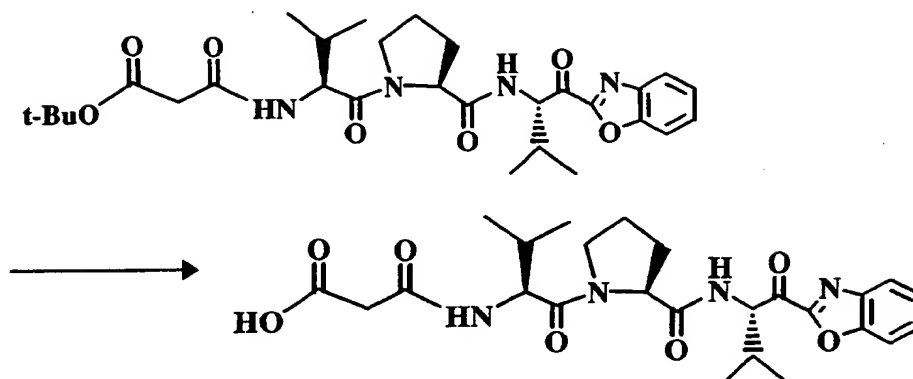
【0241】

(工程 i) —: 前項で得た化合物 3.4 g を含む塩化メチレン溶液 50 ml にデスマーチン試薬 5.4 g および tert-ブチルアルコール 0.45 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル (1:3)〕により精製して目的とする N-(2-tert-ブトキシカルボニルアセチル)-L-バリル-N-[2-(2-ベンズキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド 3.0 g を無色油状物として得た。

LSIMS (m/z): 557 [(M+H)⁺]

【0242】

【化 4 4】



【0243】

(工程 j) —：前項で得た化合物 3.0 g を含む塩化メチレン 100 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、目的とする N-マロニル-L-バリル-N-[2-(2-ベンズキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキシエチル]-L-プロリンアミド 2.6 g を無色粉末として得た。本品は精製することなく、次の反応に付した。

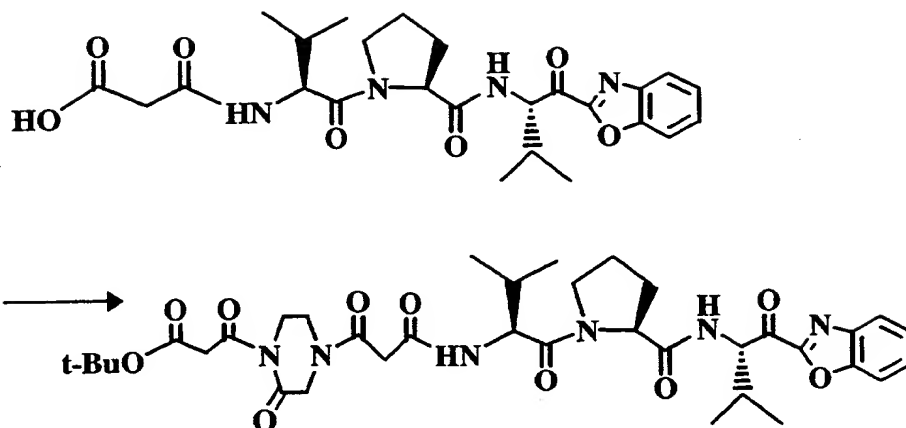
【0244】

LSIMS (m/z) : 501 [(M+H)⁺].

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ) : 0.82-1.00 (12H, m), 1.70-2.50 (6H, m), 3.15 (1H, d), 3.26 (1H, d), 3.47-3.78 (4H, m), 4.34 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.41 (1H, d).

【0245】

【化 4 5】



【0246】

(工程 k) —：前項で得た化合物 1. 36 g を含む塩化メチレン溶液 30 ml に 1-(2-tert-ブトキシカルボニルアセチル)-2-オキソピペラジン 0.70 g、トリエチルアミン 0.55 g および 1-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.63 g を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール (20:1)〕により精製して目的とする化合物 I-b-10 (1.5 g) を無色粉末として得た。

【0247】

実施例 15 — 化合物 I-b-8 の製造 —：

実施例 14 と同様にして I-b-8 を得た。

【0248】

実施例 A — 液剤の製造方法

【0249】

【表 25】

第8表 処 方

化合物 I-b-1	500mg
ソルビトール	5g
水酸化ナトリウム	適 量
注射用蒸留水	適 量
100ml	

【0250】

化合物 (I-b-1) およびソルビトールを注射用蒸留水の一部に溶解し、これに残りの蒸留水を加え、溶液の pH を 4.0 に調製した。この溶液をメンブランフィルター (0.22 μ m) でろ過し、注射用液剤を得た。

【0251】

実施例 B-1: 凍結乾燥製剤の製造

【0252】

【表 26】

第9表 処 方

化合物 I-b-1	500mg
マンニトール	5g
水酸化ナトリウム	適 量
注射用蒸留水	適 量
100ml	

【0253】

化合物 (I-b-1) およびマンニトールを注射用蒸留水の一部に溶解し、こ

れに残りの蒸留水を加え、溶液の pH を 4.0 に調製した。この溶液をメンブレンフィルター (0.22 μ m) でろ過し、これを凍結乾燥して注射用粉末剤を得た。

【0254】

【発明の効果】

本発明は新規化合物を提供するものである。本発明化合物は優れたヒト好中球エラスターゼ阻害作用を有し、種々の疾患、特に急性肺疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明は前記化合物を製造する際における中間体を提供するものである。

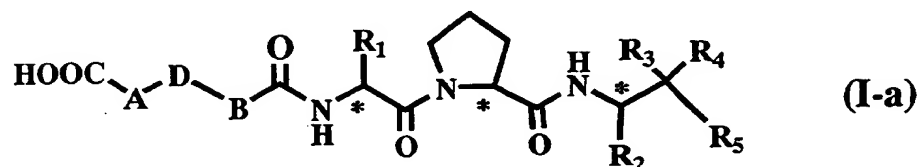
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬、特にヒト好中球エラスターゼ阻害作用を有する新規な複素環式化合物およびその製造中間体およびエラスターゼ阻害剤を提供する。

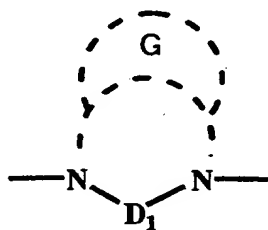
【解決手段】 下記一般式で表される複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩：

【化 1】



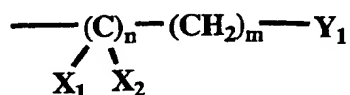
[式中、AおよびBは同一または異なって置換されていてもよい直鎖状低級アルキレン基、Dは次式で表される一環性または二環性の基、

【化 2】



Gは、この環が存在または不存在であることを意味し、D₁はカルボニルなど、R₁およびR₂は同一または異なって低級アルキル基、R₃およびR₄は異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキシ基を形成、R₅は一般式

【化 3】



で表される基、X₁およびX₂はハロゲン原子、Y₁はハロゲン原子、低級アルコ

キシカルボニル基、2－ベンズオキサゾリル基など、nは0，1または2、mは0～5の整数。]

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書

【整理番号】 H11-04AM

【提出日】 平成12年 1月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【事件の表示】

 【出願番号】 平成11年特許願第 56052号

【補正をする者】

 【識別番号】 000002912

 【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100099221

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 吉岡 拓之

 【電話番号】 06-6337-5931

【手続補正 1】

 【補正対象書類名】 特許願

 【補正対象項目名】 発明者

 【補正方法】 変更

 【補正の内容】

 【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台東町 3 丁目 1 番 2 1 号

 【氏名】 佐藤 文憲

 【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区東三国 3 丁目 1 1 番 2 4 - 6 0 2 号

 【氏名】 井上 泰尚

 【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県川西市出在家町 1 8 番 1 2 - 2 0 6 号

 【氏名】 面谷 智喜

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府寝屋川市成田東が丘3丁目17番

【氏名】 白武 亮太郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市灘区長峰台2丁目6番8号

【氏名】 本多 清二

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡京市馬場井料田3番地14号

【氏名】 小宮 雅信

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市半町4丁目12番地11-503号

【氏名】 武村 忠

【提出物件の目録】

【包括委任状番号】 9709795

【その他】 本補正は、3番目の発明者（面谷智喜）の住所において「大阪府川西市」とあるのを「兵庫県川西市」と訂正するものである。川西市が大阪府と隣接しており、同市が大阪府に属するとの錯覚からこの誤記が生じたものである。そこでこの誤記を本補正により訂正したい。

【プルーフの要否】 要

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002912]

1. 変更年月日 1990年 8月 8日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
氏 名 大日本製薬株式会社

